

**PLASMA hGH UND SM-C KONZENTRATIONEN
NACH EINMALIGER UND WIEDERHOLTER
INJEKTION VON hpGRF (1-40) BEI PATIENTEN
MIT HYPOPHYSÄREM MINDERWUCHS**

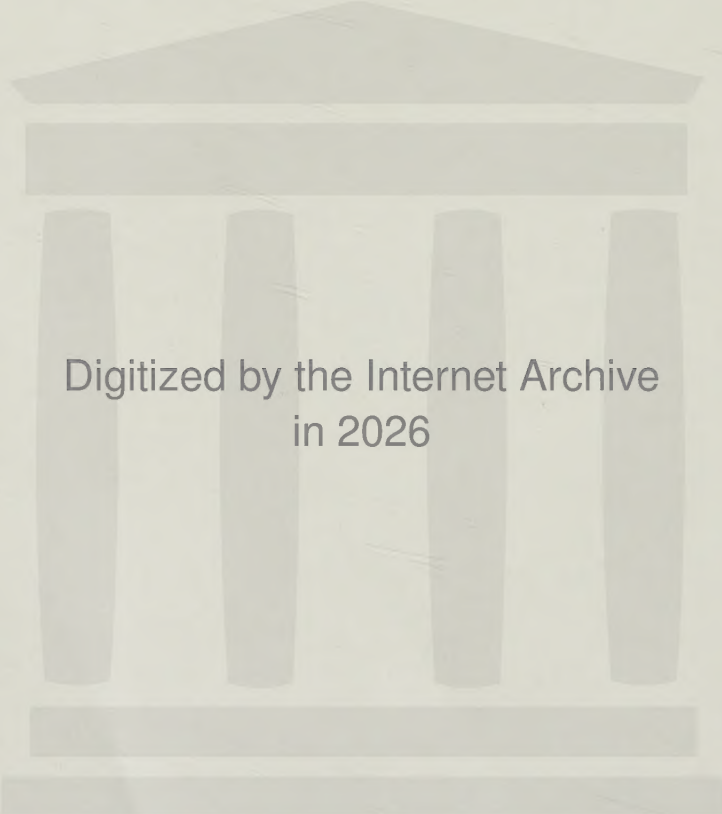
MARTIN EMLINGER

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0012

Aus der Universitätskinderklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital München

Vorstand: Prof. Dr. med. B. Hadorn

Plasma hGH und SM-C Konzentrationen nach einmaliger
und wiederholter Injektion von hpGRF (1-40)
bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Emlinger

aus

Hengersberg

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 10. 1987

Abkürzungen

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
AS	Aminosäure
CA	chronologisches Alter
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GH	growth hormone
GHD	growth hormone deficiency
GRF	growth hormone releasing factor
hGH	human growth hormone
hpGRF	human pancreatic growth hormone releasing factor
HVL	Hypophysenvorderlappen
IE	internationale Einheit(en)
KA	Knochenalter
KEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
kg	Kilogramm
kG	Körpergewicht
LA	Längenalter
LH	luteinisierendes Hormon
LKG-Spalte	Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
NGHD	non growth hormone deficiency
NNR	Nebennierenrinde
PRL	Prolactin
SM	Somatomedin
SS	Somatostatin
TSH	thyreotropes Hormon
$\bar{x}$	Mittelwert

Inhaltsverzeichnis

- 1 Grundlagen
 - 1.1 Physiologie der GH und SM-C Sekretion
 - 1.2 Pathophysiologie des hypophysären Minderwuchses
 - 1.3 human pancreatic growth hormone releasing factor (hpGRF)
- 2 Fragestellung
- 3 Patientengut
- 4 Methodische Angaben
 - 4.1 Untersuchungsprotokoll
 - 4.2 Radioimmunologische hGH und SM-C Bestimmung
 - 4.2.1 hGH Radioimmunassay
 - 4.2.2 SM-C Radioimmunassay
- 5 Ergebnisse
 - 5.1 hGH Konzentrationen nach Injektion von hpGRF (1-40) bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs
 - 5.2.1 hGH Konzentrationen nach Injektion von hpGRF (1-40) bei Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung
 - 5.3 SM-C Konzentrationen nach Injektion von hpGRF (1-40) bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs
 - 5.4 SM-C Konzentrationen nach Injektion von hpGRF (1-40) bei Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung
 - 5.5 Nebenwirkungen
- 6 Diskussion
 - 6.1 hGH nach hpGRF bei hypophysärem Minderwuchs
 - 6.2 hGH nach hpGRF bei familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung
 - 6.3 SM-C nach hpGRF bei hypophysärem Minderwuchs

- 6.4 SM-C nach hpGRF bei familiärem Minderwuchs und/oder konst. Entwicklungsverzögerung
- 6.5 hGH und SM-C Konzentrationen nach hpGRF bei verschiedenen Krankheitsbildern
 - 6.5.1 Hand-Schüller-Christiansche Krankheit (Histiocytose X)
 - 6.5.2 Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte
 - 6.5.3 Schädelfraktur
 - 6.5.4 Craniopharyngeom
 - 6.5.5 Noonan-Syndrom
- 6.6 Nebenwirkungen
- 7 Zusammenfassung
- 8 Anmerkungen zur Statistik
- 9 Literaturangaben

1 Grundlagen

1.1 Physiologie der GH und SM-C Sekretion

Bereits 1921 konnten Evans und Long aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen (45) zeigen, daß die Phänomene der Längen- und Gewichtszunahme unter der Kontrolle der Hypophyse stehen. Doch erst 1956 gelang es Li et al. (91), das im Bereich des Hypophysenvorderlappen (HVL) gebildete menschliche Wachstumshormon (hGH - human growth hormone) rein darzustellen. Damit konnte endgültig die bereits 1912 von Cushing aufgestellte Theorie der Kontrolle des Wachstums durch ein Hormon - das Wachstumshormon - bestätigt werden.

Die Synthese und Freisetzung des hGH aus dem HVL erfolgt nicht autonom, das heißt unabhängig von steuernden und regulierenden Einflüssen. Sie unterliegt vielmehr der Kontrolle durch ein übergeordnetes Regulationssystem im Hypothalamus. Der Hypothalamus vermittelt dabei sowohl fördernde, als auch hemmende Impulse. Ein aus den Kerngebieten des ventromedial (VMN) und arcuate nucleus (ARCN) stammender growth hormone releasing factor (GRF) stimuliert, ein vor allem aus dem periventricular nucleus (PVN) stammender growth hormone release inhibiting factor (GRIF), das somatostatin (SS), unterdrückt die hGH Sekretion (21,38,94,114). Beide Neurosekrete (GRF und SS) gelangen über den hypophysären Portalkreislauf zum HVL, wo sie ihre Wirkung auf hGH Synthese und Sekretion entfalten (Abbildung 1).

Für das hGH existiert kein spezifisches Zielorgan (nicht glandotropes Hormon). Es scheint an

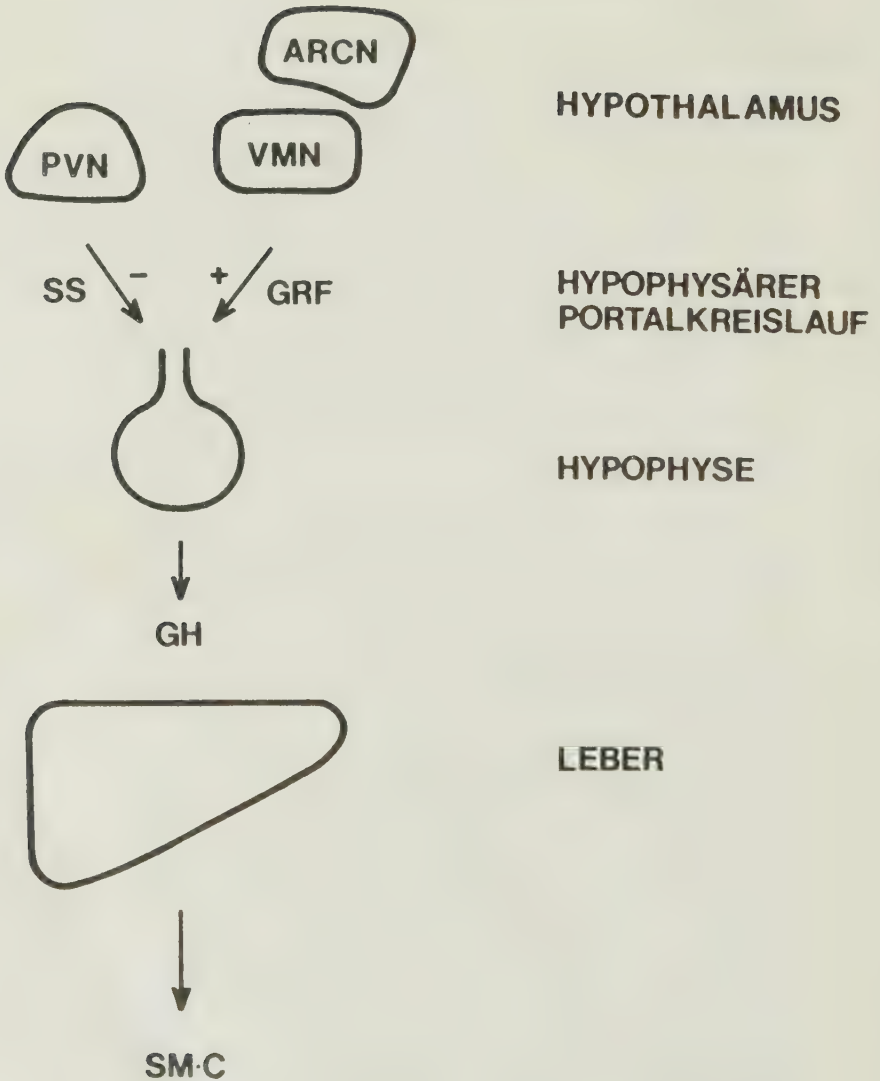


ABBILDUNG 1:NEUROENDOKRINE GH UND SM-C
REGULATION

einer Vielzahl von Regulationsvorgängen auf zellulärer Ebene beteiligt zu sein (23). Ein Teil der Stoffwechselwirkungen des hGH wird von einer Gruppe niedermolekularer Proteine, den Somatomedinen (SM) (37,106,107,113,130,159), vermittelt. Die SM werden unter dem Einfluß von hGH in der Leber (30,94) und möglicherweise auch in der Niere (31,94) gebildet. Neben einer insulinähnlichen Wirkung zeigen die SM (und hier vor allem das SM-C) eine ausgeprägte Wirkung auf den Knorpelstoffwechsel. Die SM stimulieren die Aufnahme von radioaktiv markiertem Schwefel in die Knorpelzellen (130). Mißt man die SM-C Konzentration im Plasma, so zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit zur hGH Konzentration. Bei erhöhten hGH Werten, z. B. bei Acromegalie finden sich erhöhte SM-C Werte, bei verminderter bzw. fehlender hGH Sekretion, z. B. bei hypophysärem Minderwuchs deutlich erniedrigte SM-C Werte (51). SM-C eignet sich deshalb in besonderem Maße als indirekter Maßstab für die hGH Aktivität.

1.2 Pathophysiologie des hypophysären Minderwuchses

Das Krankheitsbild des hypophysären Minderwuchses (Hypopituitarismus) (11,24) zeichnet sich durch eine fehlende bzw. abnorm erniedrigte hGH Sekretion aus. Durch den Ausfall des hGH kommt es zu ebenfalls verminderten SM-C Konzentrationen. Wie oben bereits ausführlich dargelegt, kommen für die fehlende hGH Aktivität neben Schädigungen im Bereich der Hypophyse Läsionen im Hypothalamus in Frage. Eine Unterteilung in primär hypophysär und primär hypothalam bedingte Minderwuchsformen konnte bis heute, aufgrund der fehlenden Möglichkeit GRF klinisch einzu-



setzen, nicht mit ausreichender Sicherheit durchgeführt werden.

Der Ausfall der beiden oben genannten Hormone bedeutet für den Patienten die Ausbildung eines proportionierten Minderwuchses. Er wird meist zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr erkannt. Der Patient fällt aus der für ihn charakteristischen Wachstumskurve (Perzentile) (146) zunehmend heraus. Die Wachstumsrate, d. h. die Längenzunahme in cm pro Jahr, ist auf Werte unter 4 cm/J pathologisch erniedrigt. Neben der meist erheblich verminderten Körpergröße (und entsprechend vermindertem Längentalter) kommt es zu einer verzögerten Ossifikation der Handwurzelknochen und Epiphysenfugen. Das Knochenalter ist retardiert. Da das Knochenalter in hohem Maß mit dem Eintritt der Pubertät korreliert ist (147), treten die Kinder leicht verspätet in die Entwicklung ein. Kennzeichnend für die Patienten ist ein in Bezug auf die Mindergröße auffallendes Übergewicht. Die Kinder zeigen eine diskrete Stammfettsucht sowie ein charakteristisches "Puppen-gesicht". Im Vergleich zu den Altersgenossen wirken sie oft infantil, die geistige Entwicklung verläuft jedoch meist normal. Neben dem geschilderten Ausfall von hGH (isolierter hGH Mangel) kommt es in rund 70 % der Fälle zu weiteren multiplen Hormonausfällen (Panhypopituitarismus) mit charakteristischer klinischer Symptomatik (11,24).

Die Ätiologie des Hypopituitarismus ist noch nicht vollständig geklärt. Neben sehr seltenen familiar bedingten, dominant oder rezessiv vererbten Fällen, lassen sich organische und idio-

pathische Typen unterscheiden. Bei den organisch bedingten Formen finden sich anamnestisch Schädeltraumata (5,12,33,59,62,76,83,104), intrakranielle Tumoren (z. B. Cranio-pharyngeom (78,86,96,148), Hand-Schüller-Christiansche Krankheit = Histiocytose X (17,18), Encephalitiden sowie Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumen Spalten (48,85,88,120,128,165), midline defects). Der überwiegende Teil der Fälle ist jedoch ätiologisch ungeklärt (idiopathisch). Bei genauerer Anamnese findet man nahezu immer einen pathologischen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf (Steißlage, Querlage, Asphyxie). Es liegt daher nahe, eine geburts-traumatisch bedingte Schädigung als Ursache des hypophysären Minderwuchses anzunehmen (6,11,121,161).

1.3 human growth hormone releasing factor (hGRF)

Wie oben bereits geschildert, steht die hGH Sekretion unter dem Einfluß eines growth hormone releasing factors (GRF). Trotz vielfacher Bemühungen konnte dieses Neurosekret des Hypothalamus lange Zeit nicht in seiner Struktur dargestellt werden (50,134).

Ende 1981 gelang es Sassolas et al. (10,131) einen Inselzelltumor des Pankreas zu diagnostizieren, der für die Entwicklung einer Acromegalie verantwortlich schien. Nach chirurgischer Entfernung des Tumors konnten Guillemin et al. (41,68) im untersuchten Gewebe ein ektop produziertes Hormon isolieren und in seiner Struktur charakterisieren. Es handelte sich um ein aus 44 Aminosäuren (AS) bestehendes Peptid:
H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-

Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂. Daneben wurden zwei weitere Peptide nachgewiesen, die in ihrer AS-Sequenz mit den ersten 37 bzw. 40 AS des oben genannten "Pro-peptids" identisch waren.

Wenig später berichteten Thorner et al. (149) von einem weiteren Inselzelltumor, der mit der klinischen Symptomatik einer Acromegalie in Zusammenhang stand. Das entsprechende Tumorge-webe wurde ebenfalls auf ektope Hormonproduk-tion untersucht. Vale et al. (42,117,140) fanden ein aus 40 AS bestehendes Peptid, das mit dem aus gleicher Anzahl AS aufgebauten Molekül der Arbeitsgruppe Guillemin identisch war.

Alle drei Peptide zeigten bei ersten in vitro Untersuchungen (68,149) starke GH-freisetzende Eigenschaften. Bei entsprechenden Stimulations-versuchen zeigten sie keine Wirkung auf die Sekretion der anderen HVL-Hormone. Aufgrund ihrer selektiven Wirkung auf die GH-Sekretion und ihrer Herkunft aus dem Pancreas wurden die drei Peptide als human pancreatic growth hormone releasing factor (hpGRF) bezeichnet. Um die drei Substanzen hinsichtlich ihrer AS-Sequenz zu charakterisieren, wurde die Schreibweise hpGRF (1-44), hpGRF (1-40) und hpGRF (1-37) gewählt.

Nach synthetischer Herstellung der hpGRF Pepti-de wurden in zahlreichen in vitro (2,4,19,20, 34-36,151) und in vivo (Tier) Versuchen (4,27, 156,157) weitere Erkenntnisse über die Wir-

kungsweise der hpGRFen gewonnen. Darüber hinaus konnte die Unbedenklichkeit für den klinischen Einsatz beim Menschen nachgewiesen werden. Bei den in vivo Untersuchungen zeigten alle drei Peptide hpGRF (1-44), hpGRF (1-40) sowie hpGRF (1-37) die gleiche biologische Wirksamkeit (157). Sogar ein nur aus 29 AS bestehendes Peptid hpGRF (1-29) besitzt die volle biologische Wirksamkeit (117).

Untersuchungen an gesunden Normalpersonen brachten schließlich Ergebnisse über die pharmakodynamischen Wirkungen der hpGRFen beim Menschen (44,53,54,92,93,125,132,150,152,158): Die hpGRF Peptide führen nach intravenöser Injektion zu einem deutlichen Anstieg der hGH Konzentration. Der Effekt trat rasch, innerhalb von 5 bis 15 Minuten ein. Maximale hGH Werte wurden nach einer Dosierung von wenigstens 0,5 µg hpGRF/kg Körpergewicht erreicht (125). Identische Dosen hpGRF führten bei verschiedenen Probanden zu stark unterschiedlichen maximalen hGH Werten. Neben der Wirkung auf die hGH Sekretion konnte bei einigen Probanden 24 Stunden nach hpGRF auch ein Anstieg der SM-C Konzentrationen festgestellt werden (44,132, 152).

Beim klinischen Einsatz von hpGRF wurden keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. In wenigen Fällen kam es zu einer plötzlich auftretenden Hautrötung (flush), verbunden mit einem Wärmegefühl in Gesicht, Brust und Nacken. Die Untersuchungen von Blutdruck, Puls, HVL-Hormonen (TRH, LH, FSH, ACTH), enteropancreatogenen Hormonen, Blutbild, Leberfunktion, Blutzucker, Insulin und Elektrolyten zeigten keine pathologischen Befunde.

...

Die Frage, ob die aus Tumorgewebe isolierten hpGRFen mit dem lange gesuchten GRF des Hypothalamus identisch sind, kann nicht mit letzter Gewißheit beantwortet werden. Die Ergebnisse neuerer, besonders immunologischer (13), gentechnologischer (7,67,97) und biochemischer (14) Untersuchungen sprechen für eine sehr nahe strukturelle Beziehung, wenn nicht Identität beider Substanzen.

Fragestellung

Bei einem großen Teil der Patienten mit "hypophysärem" Minderwuchs wird für die Entwicklung der Mindergröße eine Schädigung im Bereich des Hypothalamus verantwortlich gemacht (80). Mit der Verfügbarkeit von hpGRF stellt sich nun die Frage, ob mit Hilfe dieser Substanz eine Unterscheidung zwischen primär hypophysär und primär hypothalam bedingten Minderwuchsformen möglich ist. Im Falle einer isolierten Schädigung der Hypophyse müßte trotz Zufuhr des hypothalamen releasing factors ein Anstieg der hGH Konzentration ausbleiben. Das Organ der hGH Synthese und Sekretion wäre zerstört. Liegt die Läsion dagegen im Bereich des Hypothalamus, so könnte die intakte Hypophyse zur hGH Ausschüttung veranlaßt werden. Erste Untersuchungen bestätigen diese Überlegungen (133,160). In einzelnen Fällen gelang es, die Hypophyse durch GRF Applikation zur hGH Sekretion anzuregen. Bei vielen anderen Patienten zeigte der hpGRF dagegen keine Wirkung. Es ist jedoch nicht zulässig, bei diesen Personen eine hypophysäre Schädigung anzunehmen. Ein über längere Zeit fehlender releasing hormone Reiz könnte zu einer sekundären Atrophie der Hypophyse geführt haben (vgl. Addison Krise nach abruptem Steroidentzug). Wie Roth et al. und andere Autoren (72,115,127,162) bei hypogonadotroper Gonadeninsuffizienz zeigen konnten, ist eine korrekte Differenzierung zwischen hypophysären und hypothalamen Störungen erst nach wiederholter Zufuhr des entsprechenden releasing-Hormones möglich. Die wiederholte Gabe des releasing factors, gleichermaßen ein "priming" der Hypo-

physe könnte eine Atrophie der Hypophyse rückgängig machen. Damit wäre eine korrekte Beurteilung der Funktion von Hypothalamus und Hypophyse möglich.

Neben dieser Fragestellung sind im Falle einer hypothalam bedingten Störung der hGH Sekretion die therapeutischen Möglichkeiten durch hpGRF von besonderem Interesse.

Beide Problemstellungen sollen im folgenden nach einmaliger und wiederholter intravenöser Applikation von hpGRF (1-40) bei Patienten mit Hypopituitarismus erörtert werden. Um einen Vergleich mit einem Normalkollektiv zu erhalten, sollen die Untersuchungen auch an kleinsüchtigen Probanden mit intakter hGH Regulation vorgenommen werden.

Patientengut

Die Untersuchungen wurden an 19 Patienten der Universitätskinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital München durchgeführt.

Es wurden 14 Probanden mit hypophysärem Minderwuchs (growth hormone deficiency-GHD) im Alter von 7 bis 31 Jahren (Mittelwert $\bar{x}$ = 14,5 Jahre) ausgewählt. 9 Probanden waren männlichen, 5 Probanden weiblichen Geschlechtes.

Die Diagnose hypophysärer Minderwuchs stützte sich dabei neben einer charakteristischen klinischen Symptomatik auf die Ergebnisse von mindestens zwei pharmakologischen Methoden, die zum Nachweis einer ausreichenden hGH Sekretion geeignet sind: Insulintoleranztest (79, 111, 122), Argininbelastung (79,111), Clonidinbelastung (58,89). Nachdem bei einzelnen Patienten die Diagnosestellung "hypophysäre Mindergröße" schon Jahre zurückliegt, ist in einigen Fällen das Ergebnis nur eines pharmakologischen Standardtests vorhanden. Als weiteres Kriterium für die Diagnose konnte das positive Ansprechen der Probanden auf eine hGH Therapie gewertet werden (1,28,139,164).

Die Versuchspersonen befanden sich zum Teil schon längere Zeit unter hGH Therapie. Zwei Patienten waren noch unbehandelt, bei zwei weiteren wurde die hGH Therapie nach Erreichen einer normalen Erwachsenengröße beendet.

Neben dem hGH Mangel zeigten 9 Probanden weitere, zum Teil multiple Hormonausfälle (Panhypopituitarismus), die durch eine geeignete Substitutionstherapie abgedeckt sind.

Für die Entwicklung des hypophysären Minderwuchses konnte in 6 Fällen eine organische Ursache verantwortlich gemacht werden: Zwei Patienten waren an Craniopharyngeom erkrankt, eine Patientin an Histiocytose X. In zwei weiteren Fällen mußte der hGH Mangel auf eine Entwicklungsstörung (LKG-Spalte), in einem Fall auf eine Schädelfraktur zurückgeführt werden. Die restlichen Fälle blieben ätiologisch ungeklärt (idiopathisch). Bei ausführlicher Anamnese zeigte sich bei 5 dieser 8 Probanden ein pathologischer Geburtsverlauf (Steißlage, Querlage, Asphyxie).

Als Kontrollgruppe dienten 5 Patienten im Alter von 4-13 Jahren ($\bar{x}$ = 9,4 Jahre). Die zwei Mädchen und drei Buben wurden wegen auffälliger Mindergröße in der Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München vorgestellt. Genaue diagnostische Untersuchungen zeigten eine intakte hGH Regulation (non growth hormone deficiency - NGHD). In vier Fällen konnte die Diagnose eines familiär bedingten Minderwuchses und/oder einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung gestellt werden (24). Bei einem Probanden wurde ein Noonan-Syndrom diagnostiziert (29,101).

Die klinischen Daten der einzelnen Patienten sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefaßt.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Therapiedauer mit hGH in Mo	gegenwärtige Hormontherapie	klinische Beobachtungen
1 H. M.	m	7	112	18	15	hGH	Geburtstrauma, Claviculafraktur, Amaurose re, GH↓
2 F. M.	m	15	139	30	105	hGH, Thyroxin	Asphyxie, GH↓, TSH↓, LH↓, FSH↓, PRL↓
3 A. G.	m	31	172	86	38	Testosteron	Steißlage, Asphyxie, GH↓, LH↓, FSH↓, TSH↓
4 D. S.	m	18	162	45	40	hGH, Thyroxin	Querlage, Asphyxie GH↓, TSH↓, ACTH↓
5 G. R.	m	20	172	56	68	Thyroxin, Testosteronuncanoat	Steißlage, GH↓, TSH↓, LH↓, FSH↓, ACTH n-↓
6 E. D.	m	19	167	54	141	hGH, Thyroxin, Thyronin, Testosteronuncanoat	idiopathisch + familialer GH↓, LH↓, FSH↓, TSH n-↓
7 R. M.	w	8	126	27	22	hGH	Histiocytose X, GH↓ ADH↓, ACTH n-↓

Tabelle 1: Klinische Daten der Probanden mit Hypopituitarismus.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Therapiedauer mit hGH in Mo	gegenwärtige Hormontherapie	klinische Beobachtungen
8 M. An.	w	16	137	32	123	hGH, Cypoteron-acetat	Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte GH ↓
9 M. Ar.	w	16	134	26	129	hGH, Cypoteron-acetat	trotz Eineiigkeit keine Spalte, GH ↓
10 P. A.	m	10	112	18	-	keine	Schädelfraktur im Alter von 7 Monaten, GH ↓
11 H. St.	m	11	134	38	40	hGH, Thyroxin, Hydrocortison, Desmopressin	Zustand bei OP nach Craniopharyngeom, GH ↓, TSH ↓, ACTH ↓, LH ↓, FSH ↓, ADH ↓
12 L. F.	m	11	148	49	-	Thyroxin, Hydrocortison, Desmopressin	Zustand bei OP nach Craniopharyngeom, GH ↓, TSH ↓, ACTH ↓, LH ↓, FSH ↓, ADH ↓
13 B. R.	w	13	133	37	23	hGH	idiopathisch, GH ↓, PRL ↓
14 L. A.	w	8	111	17	28	hGH, Thyroxin, Thyronin	Icterus prolongatus, Frühgeburt, GH ↓, TSH ↓

Tabelle 1: Fortsetzung: Klinische Daten der Probanden mit Hypopituitarismus

Patient Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Elterngröße σ^1 ρ (cm)	Diagnose
15 H. A.	w	4	91	10	164 156	KEV
16 S. M.	m	11	134	37	176 152	familiäre Mindergröße
17 J. B.	w	12	140	37	168 152	familiäre Mindergröße + KEV
18 U. R.	m	7	114	19	179 152	familiäre Mindergröße + KEV
19 St. G.	m	13	145	36	169 159	Noonan-Syndrom

Tabelle 2: Klinische Daten der Probanden mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung.

4 Methodische Angaben

4.1 Untersuchungsprotokoll

Wie bereits dargestellt, sollen die hGH Konzentrationen im Plasma nach einmaliger und wiederholter hpGRF Applikation bestimmt werden.

Zu diesem Zweck wurden die Versuchspersonen nach mindestens 9stündiger Nahrungskarenz nüchtern einbestellt (95). Bei allen Patienten wurde eine Dauerverweilkanüle am Unterarm platziert und anschließend 500 ml einer 0,9 %igen NaCl Lösung über 2,5 Stunden infundiert. Zwischen Kanüle und Infusionsschlauch wurde ein Dreiwegehahn geschaltet, um wiederholte Blutentnahmen ohne Belästigung des Patienten zu ermöglichen. Zum Zeitpunkt - 30 Minuten und 0 wurden jeweils 2 ml Venenblut zur Bestimmung der hGH Basalwerte gewonnen. hpGRF (1-40) wurde in einer Dosierung von 1 µg/kg Körpergewicht (KG) zum Zeitpunkt 0 über den Dreiwegehahn in einer Zeitspanne von ca. 30 Sekunden injiziert (1. GRF-Test). Nach 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten wurden wiederum jeweils 2 ml Blut zur hGH Bestimmung abgenommen. Die Blutproben wurden rasch zentrifugiert, das Plasma bei -20⁰ C im Kühlschrank bis zur radioimmunologischen hGH Bestimmung gelagert. Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt 0 2 ml Blut zur SM-C Bestimmung gewonnen.

An den darauffolgenden 5 Tagen erhielten die Probanden jeweils um 9.00 Uhr 1 µg/kg Körpergewicht hpGRF (1-40) intramuskulär injiziert. Am 7. Tag schließlich wurde zum zweiten Mal hpGRF (1-40) intravenös verabreicht (2. GRF-Test) und die Blutentnahmen wie oben beschrie-

hpGRF(1-40)
1µg/kg KG
1.GRF - Test

"priming"
hpGRF(1-40)
1µg/kg KG

hpGRF(1-40)
1µg/kg KG
2.GRF - Test

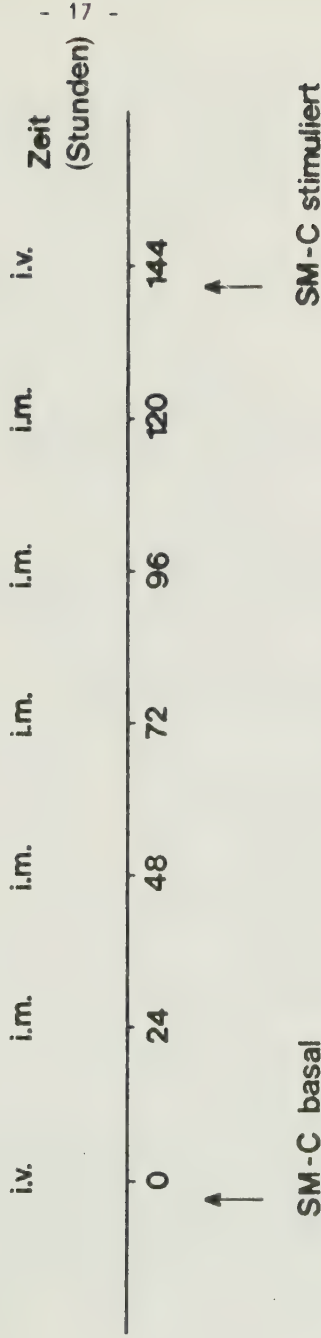


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen mit hpGRF(1-40).

ben durchgeführt (Abb. 2).

Während der Stimulationsversuche mit hpGRF (1-40) wurden Blutdruck und Pulsrate halbstündlich registriert und die Patienten auf eventuell auftretende Nebenwirkungen (z. B. Gesichtsrötung, Wärmegefühl) hin beobachtet.

Eine bereits durchgeführte hGH Therapie sollte zum Zeitpunkt der Untersuchungen bei allen Patienten für mindestens 10 Tage abgesetzt sein. Eine erforderliche Substitutionstherapie mit anderen Hormonen sollte in der bisher gewohnten Weise fortgesetzt werden.

Die GRF-Tests wurden in allen Fällen nach ausführlicher Information und Einwilligung der Probanden bzw. ihrer Erziehungsberechtigten durchgeführt. Das zugrundeliegende Testprotokoll wurde vom ethischen Komitee der Ludwigs-Maximilians-Universität München befürwortet.

4.2 Radioimmunologische hGH und SM-C Bestimmung

4.2.1 hGH Radioimmunassay (RIA)

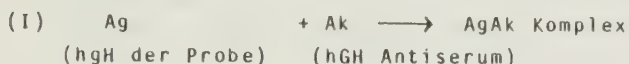
Die hGH Konzentrationen im Plasma wurden radioimmunologisch mit der Doppelantikörpermethode bestimmt (40,60).

Folgende Reagenzien kamen zur Anwendung:

- hGH Antiserum (1. Antikörper) von Kaninchen gegen hGH gerichtet
- 125 J markiertes hGH versetzt mit γ -Globulin (beide aus dem Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München)

- precipitating Antiserum (2. Antikörper) vom Esel gegen Kaninchen gerichtet (Fa. Wellcome Reagents Ltd., Beckenham, England)
- hGH-Standard
- Assay Puffer, pH 7,5, lyophilisiert und versetzt mit Aqua dest.
(beide Fa. Serono Diagnostic, Schweiz)

Die Doppelantikörpermethode arbeitet dabei nach folgendem Prinzip: Jeweils 0,1 ml der auf hGH zu untersuchenden Plasmaprobe wird mit 0,1 ml hGH Antiserum (1. Antikörper) versetzt und über 48 Stunden inkubiert. Wie Reaktionsgleichung I zeigt, kommt es dabei zur Ausbildung des entsprechenden Antigen-Antikörperkomplexes.



In einem weiteren Schritt werden jeweils 0,1 ml ^{125}J markiertes hGH zugegeben. Dieses ^{125}J markierte hGH hat in einer anschließenden Inkubationszeit von 24 Stunden die Möglichkeit an das in Reaktion I nicht verbrauchte hGH Antiserum zu binden (Reaktionsgleichung II).



Je höher die hGH Konzentration in der zu untersuchenden Plasmaprobe, umso mehr hGH Antiserum wird in Reaktion I verbraucht. Da die eingesetzte Menge an hGH Antiserum konstant ist, bedeutet das gleichzeitig, daß die für Reaktion II zur Verfügung stehende Menge an hGH Antiserum erniedrigt ist. Entsprechend kommt es

zu einer verminderten Bildung des Ag*AK Komplexes in Gleichung II.

Die hGH Konzentration der Plasmaprobe und die Ag*AK Konzentration stehen damit in umgekehrt proportionaler Beziehung. Deshalb läßt sich durch Messung der radioaktiven Strahlung des Ag*AK Komplexes (^{125}J markiert) ein Rückschluß auf die hGH Konzentration der untersuchten Probe ziehen.

Die Radioaktivität des Ag*AK Komplexes wird in einem γ -Counter der Fa. Berthold bestimmt. Zu diesem Zweck muß der Ag*AK Komplex aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Dies geschieht mit Hilfe eines gegen das hGH Antiserum gerichteten Antikörpers (2. Antikörper, Antigammaglobulin). Die Ag*AK Verbindung wird ausgefällt. Das Präzipitat wird durch Filtration an der Wasserstrahlpumpe auf Filterplättchen sedimentiert und in den γ -Counter gegeben.

In gleicher Weise werden Plasmaproben mit bekannter hGH Konzentration (hGH Standard in einer Konzentration von 0-0,5-1,25-2,5-5-10 ng/ml) untersucht. Aus den Ergebnissen der hGH Standardproben läßt sich eine Eichkurve ableiten. Die Eichkurve gibt eine Beziehung zwischen hGH Konzentration und gemessener Radioaktivität an. Sie gestattet die Bestimmung der hGH Konzentration in den untersuchten Plasmaproben.

Alle Proben wurden dreifach in einer Verdünnung von 1:3 angesetzt. Zur Bestimmung der Hormonkonzentration wurde das arithmetische Mittel

herangezogen. Die untere Nachweisbarkeitsgrenze für hGH in beschriebenen RIA liegt bei 0,5 ng/ml Plasma.

4.2.2 SM-C Radioimmunassay (RIA)

Die SM-C Konzentrationen wurden im Endokrinologischen Labor der Universitätsklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital München radioimmunologisch bestimmt. Das Prinzip der SM-C Messung beruht dabei ebenfalls auf der oben genannten Doppelantikörpermethode. Zur Verwendung kam ein RIA-KIT der Fa. Nichols Institute, USA mit folgenden Reagenzien:

- SM-C Antiserum (1. Antikörper) von Kaninchen gegen SM-C gerichtet
- ^{125}J markiertes SM-C
- precipitating Antiserum (2. Antikörper) vom Esel gegen Kaninchen gerichtet
- SM-C Standard
- Assay Puffer, pH 7,5, lyophilisiert und versetzt mit Aqua dest.
- Serum von Kaninchen

5 Ergebnisse

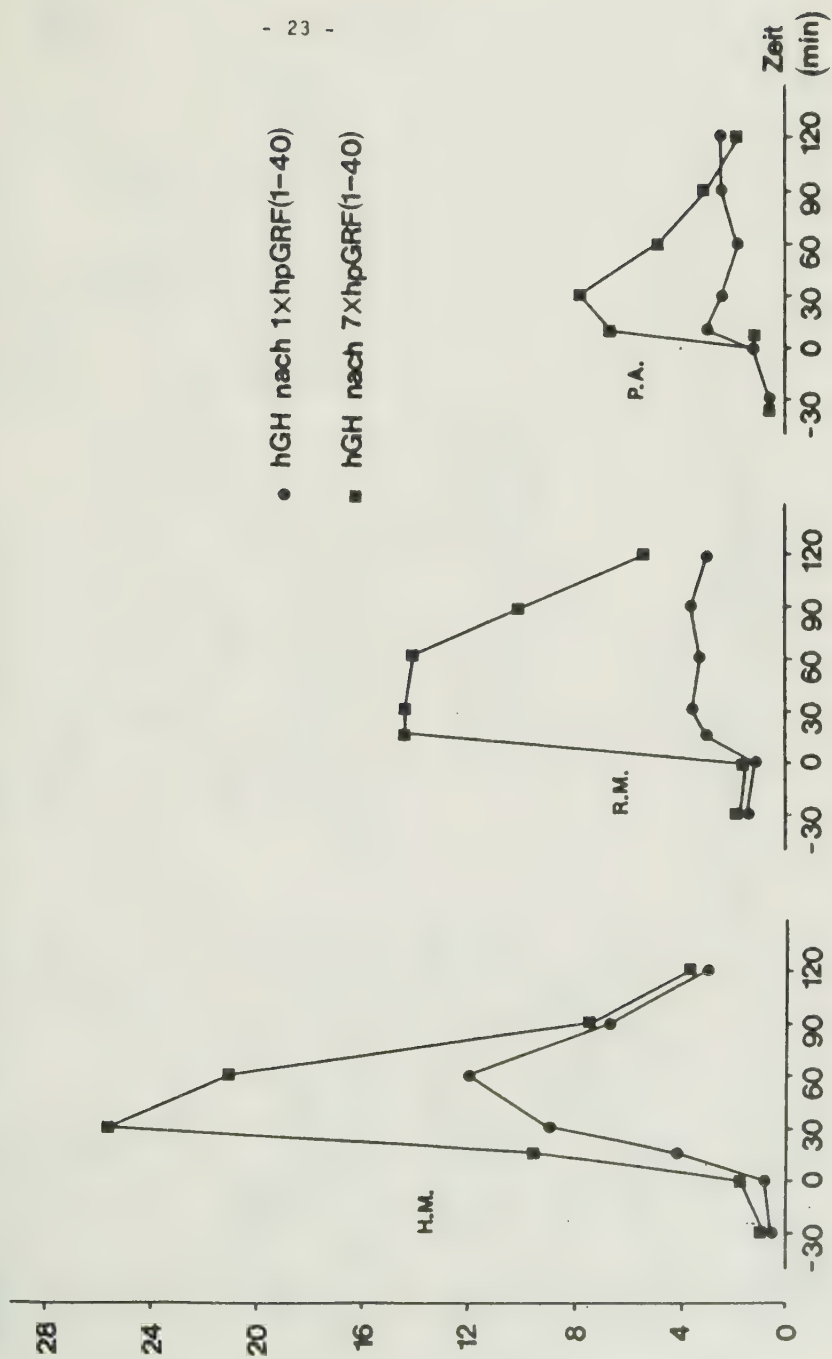
5.1 hGH Konzentrationen nach Injektion von hpGRF (1-40) bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs

Nach einmaliger intravenöser Injektion von hpGRF (1-40) konnten bei 12 Patienten mit hypophysärem Minderwuchs recht unterschiedliche hGH Profile beobachtet werden (Abbildungen 3, 4, 5). Die hGH Basalwerte, d. h. die hGH Konzentrationen vor hpGRF Zufuhr, lagen in einem Bereich von 0,3 bis 1,5 ng/ml (Mittelwert $\bar{x}$ = 0,8 ng/ml). Unmittelbar nach hpGRF Injektion kam es bei 9 von 12 Probanden zu einem Anstieg der hGH Konzentration um mehr als 0,5 ng/ml. In drei Fällen konnten keine oder nur unbedeutende Änderungen der hGH Konzentrationen festgestellt werden. 15 bis 60 Minuten nach hpGRF wurden bei den 12 Probanden maximale hGH Konzentrationen von 0,6 bis 12,0 ng/ml ($\bar{x}$ = 2,8 ng/ml) erreicht. Mit 2,8 ng/ml zeigten sich die maximalen hGH Konzentrationen gegenüber den Basalwerten von nur 0,8 ng/ml deutlich erhöht (Tabelle 3). Der Unterschied zwischen den Maximal- und den Basalwerten war statistisch signifikant ($2 p < 0,05$).

Mit hGH-max Werten von 0,6 bis 12,0 ng/ml zeigen die Probanden mit hypophysärem Minderwuchs eine breite Streuung. Es bietet sich daher an, die Versuchspersonen nach den maximalen hGH Konzentrationen in GRF-Test in drei große Gruppen einzuteilen: Gruppe A: Patienten mit sehr guter (hGH max > 9 ng/ml), Gruppe B: Patienten mit mittlerer (3 ng/ml $\leq$ hGH max ≤ 9 ng/ml) und Gruppe C: Patienten mit nur unge-

Abb. 3:GRF - TEST IN HYPOPITUITARISM

hGH
(ng/ml)



hGH
(ng/ml)

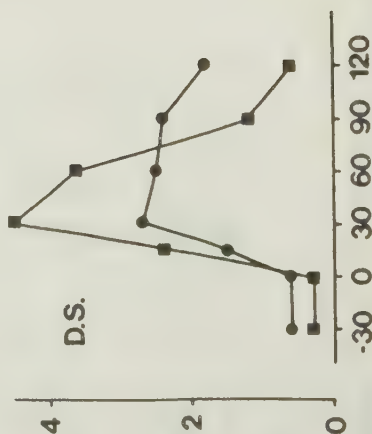
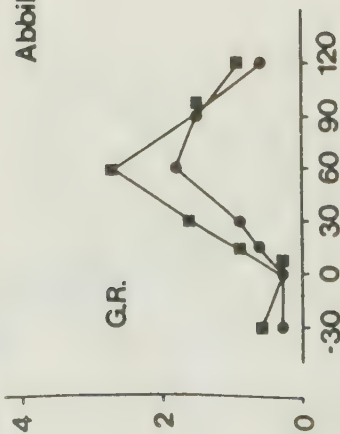
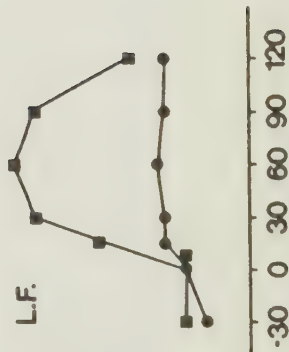


Abbildung 5:GRF-Test in Hypopituitarism.

- hGH nach 1 x hpGRF(1-40)
- hGH nach 7 x hpGRF(1-40)

L.F.



F.M.

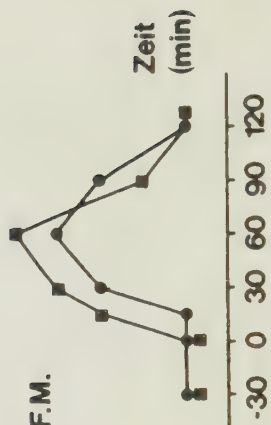
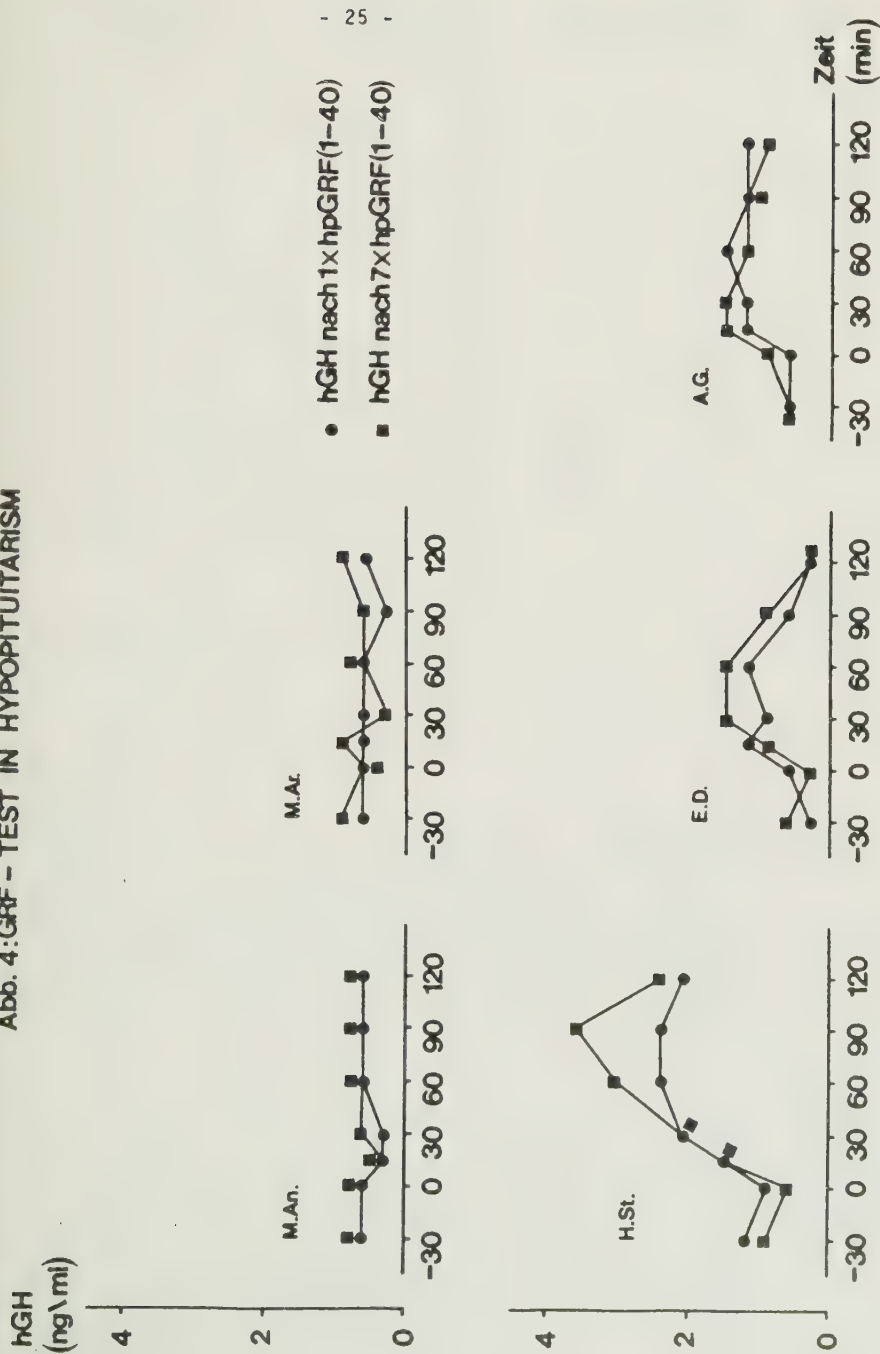


Abb. 4: GRF - TEST IN HYPOPIUITARISM



Patient Nr.	1.GRF-Test hGH basal	hGH max	2.GRF-Test hGH basal	hGH max	Δ hGH-max
1	0,9	12,0	1,8	25,8	13,8
2	0,6	2,4	0,6	3,0	0,6
3	0,6	1,5	0,9	1,5	0
4	0,6	2,7	0,3	4,5	1,8
5	0,3	1,8	0,6	2,7	0,9
6	0,6	1,2	0,6	1,5	0,3
7	1,5	3,6	1,8	14,4	10,8
8	0,6	0,6	0,6	0,6	0
9	0,6	0,6	0,9	0,9	0,3
10	1,2	3,0	1,2	7,8	4,8
11	1,2	2,4	0,9	3,6	1,2
12	0,9	1,2	0,9	3,3	2,1
$\bar{x}$	0,8	2,8	0,9	5,8	3,0

Tabelle 3: hGH Basal- und Maximalwerte vor (1. GRF-Test) und nach (2. GRF-Test) wiederholter Stimulation der Hypophyse mit hpGRF (1-40) bei Patienten mit Hypopituitarismus. Alle Angaben in ng/ml Plasma.
 $\bar{x}$ = Mittelwert.

Reaktion auf hpGRF	1. GRF-Test		2. GRF-Test	
	hGH-max	Patient Nr.	hGH-max	Patient Nr.
Gruppe A (hGH max > 9)	12,0	1	25,8 14,4	1 7
Gruppe B (9 ≥ hGH max ≥ 3)	3,6 3,0	7 10	7,8 4,5	10 4
Gruppe C (hGH max < 3)	2,7 2,4 2,4	4 2 11	3,6 3,3 3,0	11 12 2
	1,8 1,5 1,2 1,2 0,6 0,6	5 3 6 12 8 9	2,7 1,5 1,5 0,9 0,6	5 3 6 9 8

Tabelle 4: Unterschiedliche Reaktion von 12 Patienten mit Hypopituitarismus auf hpGRF (1-40).

Angaben in ng/ml.

nügender (hGH max. ≤ 3 ng/ml) Reaktion auf hpGRF. Nach einmaliger intravenöser Injektion findet sich Patient Nr. 1 mit einer maximalen hGH Konzentration von 12,0 ng/ml in Gruppe A, die Patienten Nr. 7 und 10 mit hGH-max. Werten von 3,6 bzw. 3,0 ng/ml in Gruppe B. Der überwiegende Teil der Probanden zeigt mit maximalen hGH Konzentrationen von weniger als 3,0 ng/ml eine nur unzureichende Reaktion auf hpGRF (Tabelle 4).

Unter den 12 Patienten mit Hypopituitarismus befanden sich sechs Personen mit idiopathisch und sechs Personen mit organisch bedingtem Minderwuchs. Für die Probanden mit idiopathischem hGH Mangel wurden durchschnittliche maximale hGH Konzentrationen von 3,6 ng/ml (1,2-12,0 ng/ml) bestimmt. Demgegenüber zeigten die Probanden mit organisch bedingtem hGH Mangel hGH-max. Werte von durchschnittlich 1,9 ng/ml (0,6-3,6 ng/ml). Trotz höherer maximaler hGH Konzentrationen bei den idiopathischen Fällen konnte bei einem statistischen Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Nach Stimulation der Hypophyse durch wiederholte hpGRF Injektionen zeigen die Probanden mit hypophysärem Minderwuchs in einem zweiten GRF-Test ähnliche hGH Profile wie zuvor (Abbildung 3, 4, 5). Die hGH-Basalwerte lagen zwischen 0,3 und 1,8 ng/ml ($\bar{x} = 0,9$ ng/ml). Mit durchschnittlich 0,9 ng/ml zeigten sich die Basalwerte gegenüber dem ersten GRF-Test unverändert. Unmittelbar nach hpGRF Injektion konnte in 10 von 12 Fällen ein Anstieg der hGH Konzentration nachgewiesen werden. Bei 2 Probanden

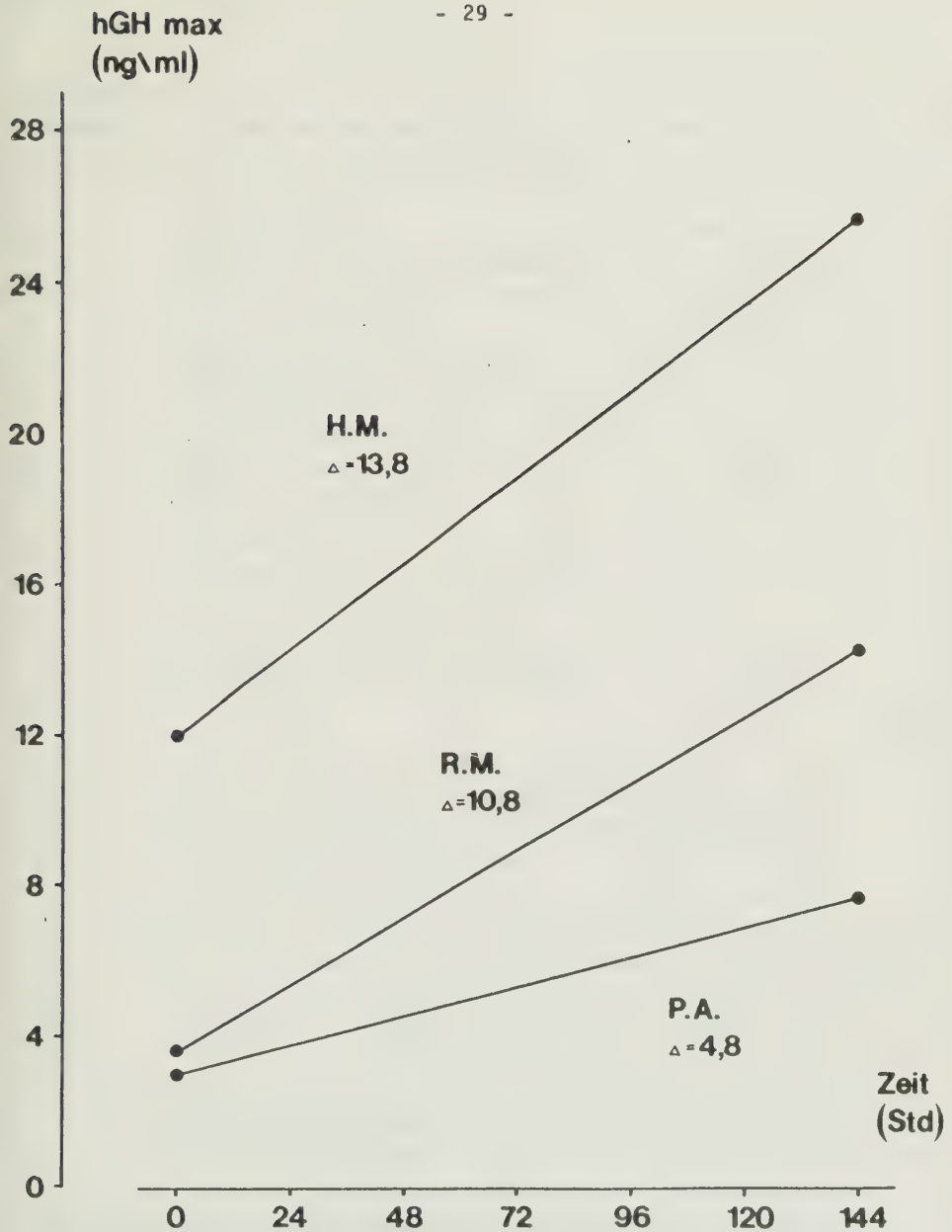


Abbildung 6: Maximale hGH Konzentration vor und nach priming mit hpGRF(1-40) sowie Δ hGH max bei 3 Patienten mit Hypopituitarismus.

wurde keine Änderung der hGH Werte beobachtet. Nach Stimulation der Hypophyse wurden bei den 12 Patienten maximale hGH Konzentrationen von 0,6 bis 25,8 ng/ml ($\bar{x}$ = 5,8 ng/ml) erreicht. Wie schon im ersten GRF-Test, ergab sich zwischen den hGH-max. und den hGH-Basalwerten ein statistisch signifikanter Unterschied (2 p 0,05). Bei einem Vergleich der maximalen hGH Konzentrationen im ersten GRF-Test und den hGH-max. Werten im zweiten GRF-Test, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (2 p. < 0,05): Im ersten GRF-Test lagen die hGH-max. Werte bei durchschnittlich 2,8 ng/ml. Nach Stimulation konnte die Hypophyse mit 5,8 ng/ml im Durchschnitt höhere maximale hGH Konzentrationen sezernieren als zuvor. Das Verhalten der hGH-max. Werte vor und nach Stimulation der Hypophyse ist in Abbildung 6 exemplarisch für drei Patienten dargestellt.

Betrachtet man die maximalen hGH Konzentrationen der 12 Versuchspersonen im einzelnen, so befinden sich nun zwei Probanden in Gruppe A, fünf Probanden in Gruppe B und nur noch 5 Probanden in Gruppe C. Damit zeigen bereits 7 von 12 Patienten mit maximalen hGH Werten von mehr als 3 ng/ml eine positive Reaktion auf hpGRF. Im ersten GRF-Test ergab sich nur in 3 von 12 Fällen ein derartiges Ergebnis.

Für die Patienten mit idiopathisch bzw. organisch bedingtem Minderwuchs wurden im zweiten GRF-Test maximale hGH Konzentrationen von durchschnittlich 6,5 bzw. 5,1 ng/ml gemessen. Wie schon beim ersten GRF-Test konnte bei statistischer Analyse der Daten kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

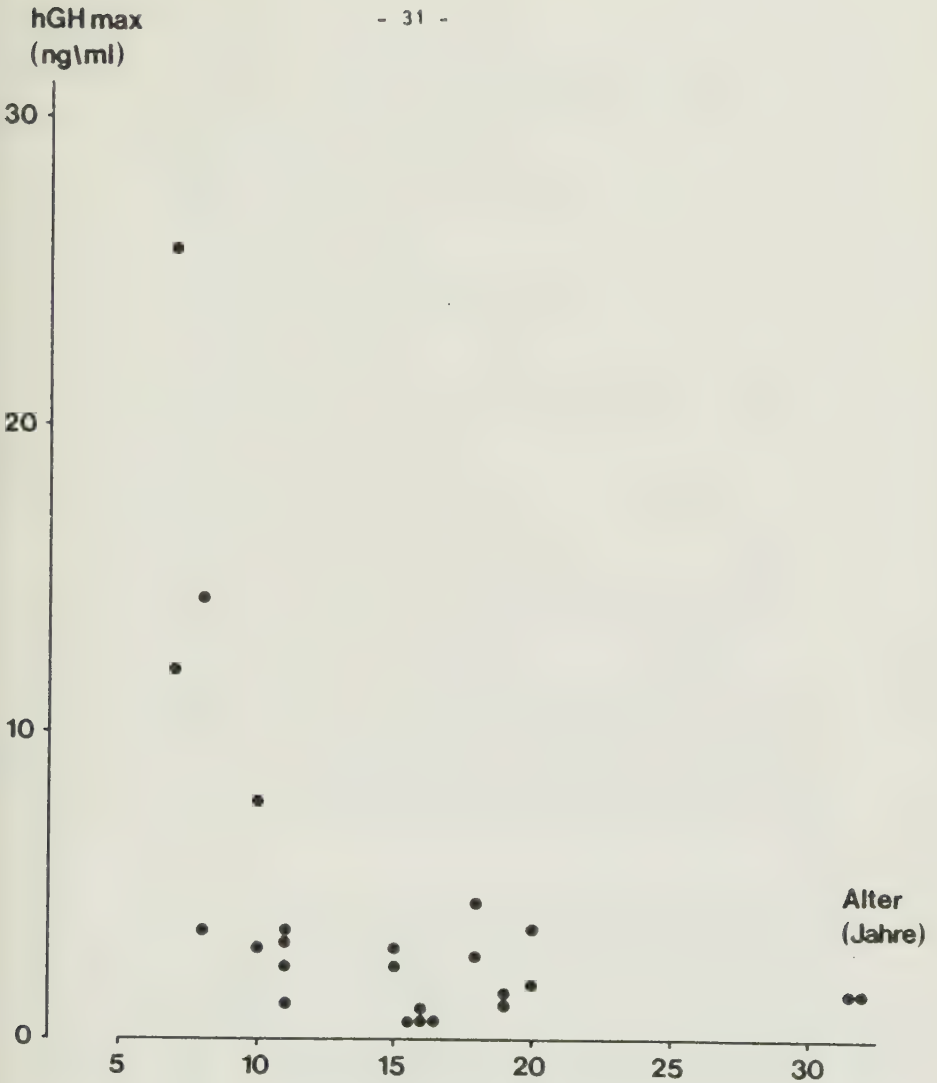


Abbildung 7: Korrelation zwischen maximaler hGH Konzentration nach hpGRF(1-40) und chronologischem Alter bei Patienten mit Hypopituitarism ($r = -0,513$; $2p < 0,01$).

Neben den bereits geschilderten Ergebnissen konnte bei den vorliegenden Untersuchungen ein auffälliger Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den hGH-max. Werten im GRF-Test beobachtet werden. Mit zunehmendem Alter wurden immer geringere maximale hGH Konzentrationen erzielt. So zeigten die drei jüngsten Probanden (Patient Nr. 1, 7, 10) die besten Ergebnisse in den GRF-Tests. Nach einmaliger Injektion von hpGRF konnte für Patient Nr. 1 eine maximale hGH Konzentration von 12,0 ng/ml, für die beiden Patienten Nr. 7 und 10 maximale hGH Werte von 3,6 bzw. 3,0 ng/ml bestimmt werden. Nach Stimulation der Hypophyse wurden für die drei Probanden im zweiten GRF-Test maximale hGH Konzentrationen von 25,8; 14,4 und 7,8 ng/ml ermittelt. Im Gegensatz dazu zeigte der mit 31 Jahren älteste Patient (Nr. 3) in den beiden GRF-Tests eine maximale hGH Konzentration von nur 1,5 ng/ml. Wie Abbildung 7 zeigt, ergab sich bei genauerer Analyse der Daten eine statistisch hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem Alter der Versuchsperson und den maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test ($r = 0,513$; $2 p < 0,01$).

Wie unter 3. bereits dargelegt, wurden 10 von 12 Patienten mit hypophysärem Minderwuchs aufgrund ihrer Mindergröße bereits über längere Zeit mit hGH behandelt. Zwischen der Therapiedauer in Monaten und den maximalen hGH Konzentrationen in den GRF-Tests konnte ebenfalls ein interessanter Zusammenhang festgestellt werden. Je kürzer die Therapiedauer mit hGH, umso größere hGH-max. Werte wurden im GRF-Test erreicht. Mit zunehmender Therapiedauer konnten

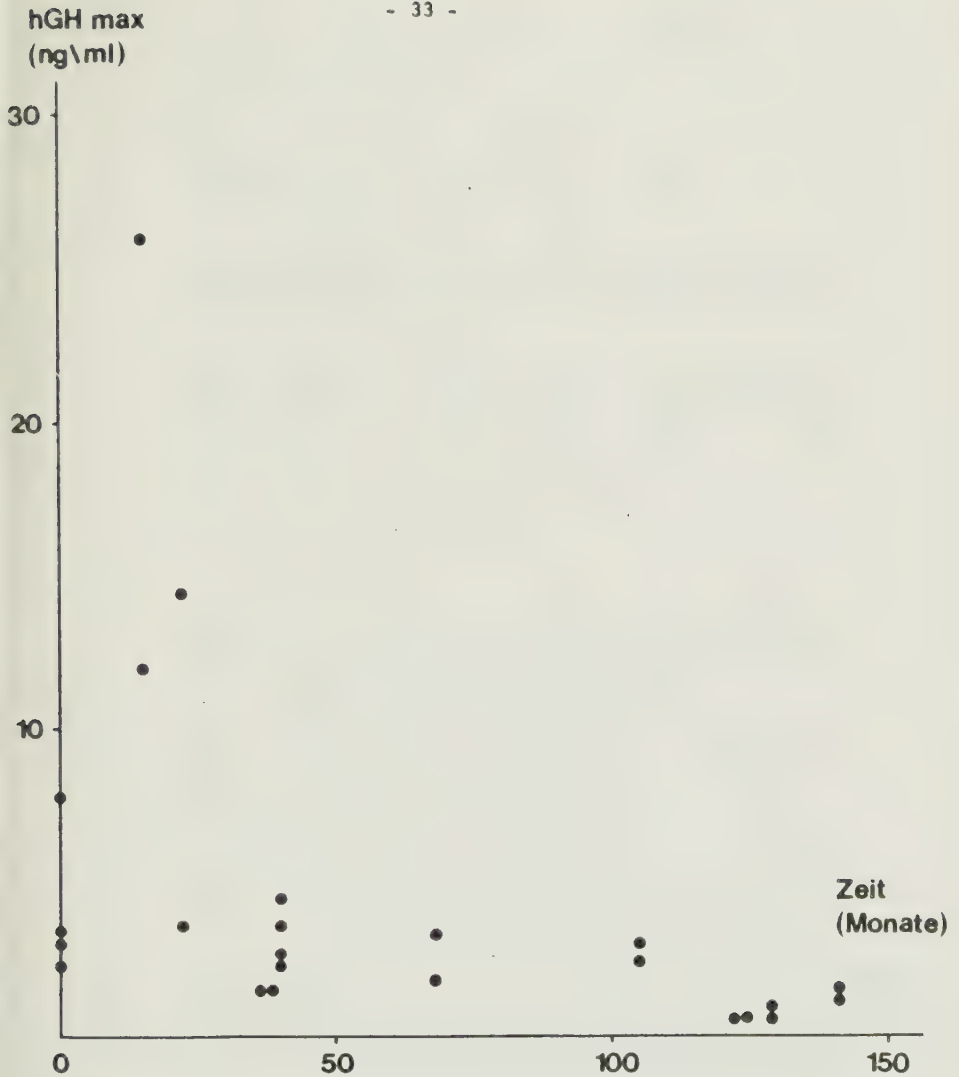


Abbildung 8: Korrelation zwischen maximaler hGH Konzentration nach hpGRF(1-40) und Therapiedauer mit hGH bei Patienten mit Hypopituitarismus ($r = -0,445$; $2p < 0,05$).

immer geringere maximale hGH Konzentrationen bestimmt werden. So zeigte z. B. Patient Nr. 10, der bisher noch nicht mit hGH behandelt worden war, mit 3,0 ng/ml im ersten GRF-Test und 7,8 ng/ml im zweiten GRF-Test eine deutlich positive Reaktion auf hpGRF. Die Probanden Nr. 6, 8 und 9 dagegen, die jeweils mehr als 100 Monate mit hGH therapiert worden waren, zeigten sowohl im ersten, wie auch im zweiten GRF-Test mit hGH-max. Werten von weniger als 3,0 ng/ml eine nur unzureichende Reaktion auf den releasing factor Reiz. Wie Abbildung 8 veranschaulicht, besteht zwischen der Therapie-dauer in Monaten und den maximalen hGH Konzentrationen in den GRF-Tests eine statistisch signifikante negative Korrelation ($r = 0,445$; $2 p < 0,05$).

Abschließend sollen die Ergebnisse der GRF-Tests von zwei weiteren Patienten (Nr. 13 und 14) mit hypophysärem Minderwuchs dargestellt werden. Wie Abbildung 9 belegt, zeigen beide Probanden mit hGH Konzentrationen von 10,5 bzw. 5,7 ng/ml im ersten GRF-Test ungewöhnliche hohe Basalwerte. Nach Zufuhr von growth hormone releasing factor kommt es über den gesamten Beobachtungszeitraum von 120 Minuten zu nur unwesentlichen Änderungen der hGH Konzentrationen (hGH-max. 11,4 bzw. 6,2 ng/ml). Nach Stimulation der Hypophyse durch wiederholte hpGRF Injektionen ergibt sich bei den beiden Patienten ein nahezu unverändertes Bild:

Die hGH Basalwerte liegen mit 10,5 und 2,7 ng/ml wiederum in einem ungewöhnlich hohen Bereich. Nach Injektion von hpGRF kann auch diesmal kein signifikanter Anstieg der hGH

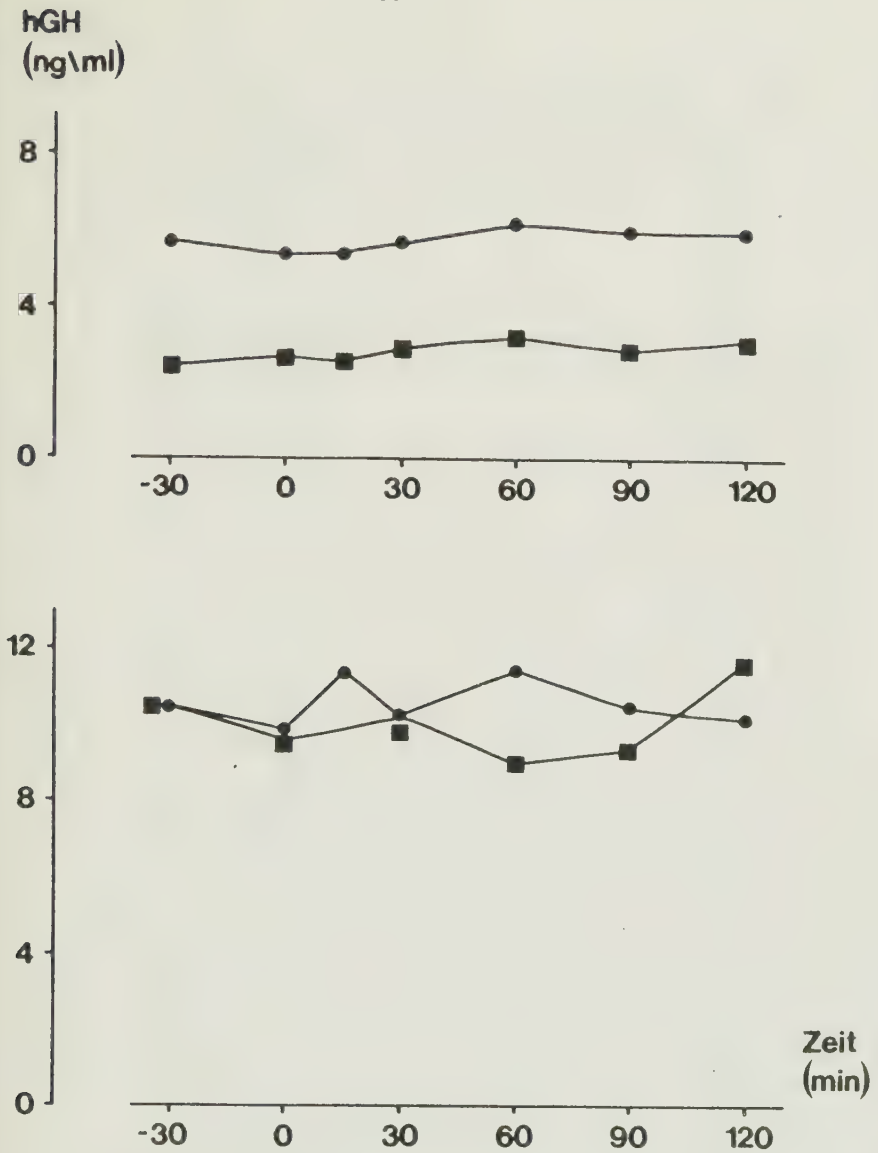


Abbildung 9: GRF-TEST IN HYPOPITUITARISM

- hGH nach 1×hpGRF(1-40)
- hGH nach 7×hpGRF(1-40)

Konzentration beobachtet werden. Die hGH-max. Werte betragen 11,7 bzw. 3,3 ng/ml. Verglichen mit dem ersten GRF-Test zeigt Proband Nr. 13 eine nahezu identische Reaktion auf hpGRF, Proband Nr. 14 reagiert deutlich abgeschwächt (Abbildung 9).

5.2 hGH Konzentrationen nach Injektion von hpGRF (1-40) bei Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Nach einmaliger intravenöser Injektion von hpGRF kommt es bei den fünf Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) zu interessanten hGH Profilen (Abbildung 10). Ausgehend von hGH Basalwerten zwischen 0,3 und 10,5 ng/ml ($\bar{x}$ = 4,8 ng/ml) kommt es unmittelbar nach hpGRF zu einem ausgesprochen steilen Anstieg der hGH Konzentrationen. Der so deutliche Anstieg der hGH Konzentrationen führt zu hGH-max. Werten von 4,8 bis 70,0 ng/ml ($\bar{x}$ = 28,3 ng/ml). Mit 28,3 ng/ml wurden für die Probanden mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV im Durchschnitt sehr hohe maximale hGH Konzentrationen bestimmt. Bei den Patienten mit hypophysärem Minderwuchs konnten demgegenüber hGH-max. Werte von durchschnittlich nur 2,8 ng/ml erreicht werden. Bei einem statistischen Vergleich beider Personengruppen ergibt sich damit ein hochsignifikanter Unterschied ($2 p < 0,01$).

Betrachtet man die hGH-max. Werte der Personen mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV im einzelnen, so ergibt sich folgende Einteilung. Bei drei Probanden (Patienten 15, 16, 18)

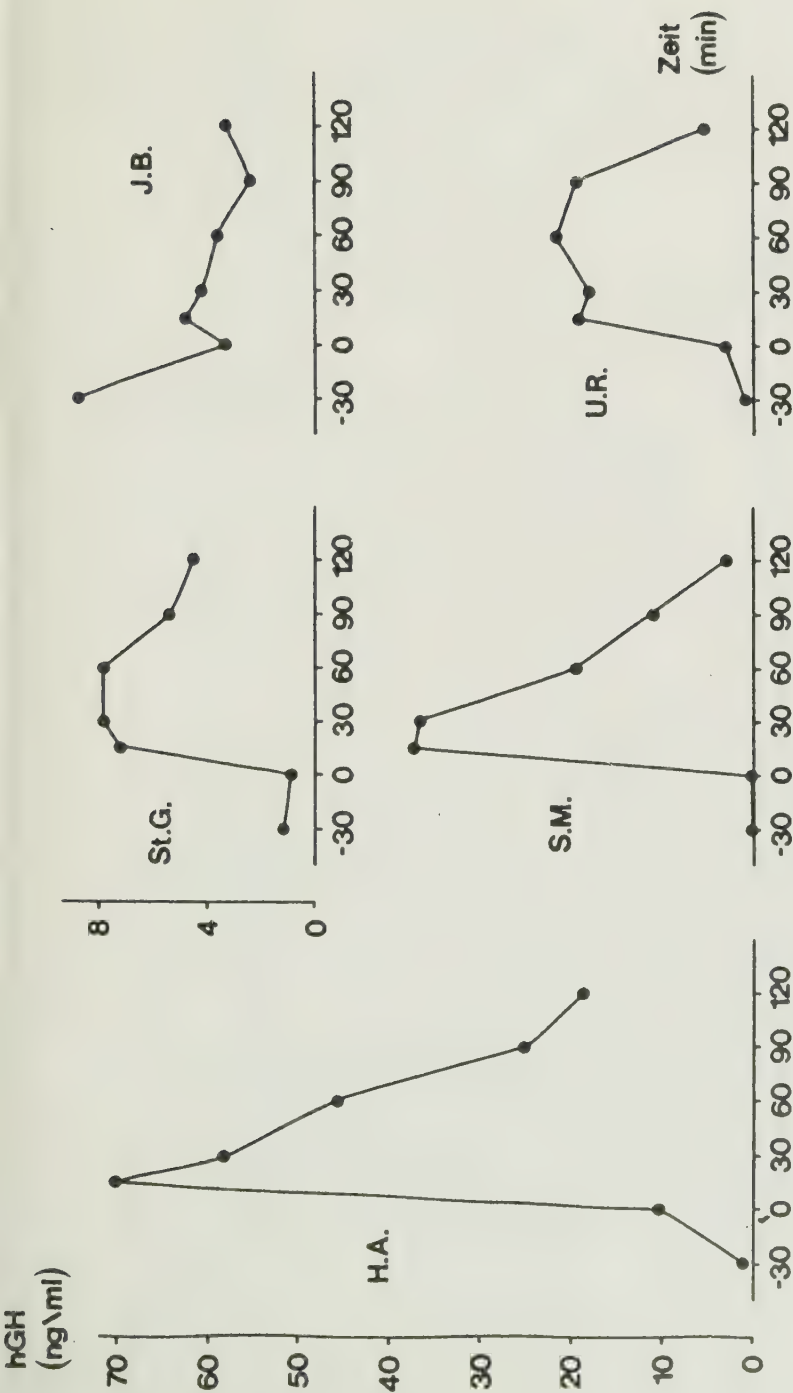


Abbildung 10:GRF-Test bei 5 Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV).

wurden mit 70,0; 34,2 und 21,6 ng/ml ausgesprochen hohe maximale hGH Konzentrationen beobachtet. Für die beiden anderen Probanden (Patienten 17 und 19) wurden hGH-max. Werte von 7,8 bzw. 4,8 ng/ml bestimmt (Tabelle 5). Patient Nr. 17 zeigt ein interessantes hGH Profil. Ausgehend von einem relativ hohen Basalwert (8,7 ng/ml) kommt es nach hpGRF zu einem Abfall der hGH Konzentration. Die maximale hGH Konzentration beträgt nur 4,8 ng/ml.

Eine Stimulation der Hypophyse mit hpGRF wurde lediglich in einem Fall (Patient Nr. 15) durchgeführt. Ausgehend von einem Basalwert von 3,6 ng/ml kam es mit einem hGH-max. Wert von 34,2 ng/ml zu einem deutlichen Anstieg der hGH Konzentration. Im ersten GRF-Test war die Antwort auf hpGRF mit einer maximalen hGH Konzentration von 70,0 ng/ml bedeutend höher ausgefallen.

In der Gruppe der Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV konnte kein Zusammenhang zwischen dem chronologischen Alter der Probanden und den maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test kein Zusammenhang festgestellt werden. Interessanterweise war trotz fehlender negativer Korrelation bei der jüngsten Patientin (Nr. 15) mit 70,0 ng/ml die größte maximale hGH Konzentration zu verzeichnen.

5.3 SM-C Konzentration nach hpGRF (1-40) bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs

Im Rahmen der Untersuchungen mit hpGRF wurden Blutproben zur Bestimmung der SM-C Konzentration gewonnen. Die Blutentnahme zur Bestimmung

Patient Nr.	1. GRF-Test				2. GRF-Test			
	hGH		SM-C		hGH		SM-C	
	BASAL	MAX	BASAL	MAX	BASAL	MAX	BASAL	MAX
15	10,5	70,0	0,59		3,6	34,2	0,65	
16	0,3	37,2	1,12		-	-	-	-
17	8,7	4,8	3,92		-	-	-	-
18	3,0	21,6	2,56		-	-	-	-
19	1,2	7,8	2,12		-	-	-	-
$\bar{x}$	4,8	28,3	2,06		-	-	-	-

Tabelle 5: hGH und SM-C Konzentrationen vor und nach hpGRF (1-40) bei Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung. Angaben in ng/ml (hGH) sowie IE/ml (SM-C). $\bar{x}$ = Mittelwert.

der SM-C Basalwerte wurde am ersten Versuchstag unmittelbar vor hpGRF Injektion durchgeführt. Die Proben zur Untersuchung der stimulierten SM-C Werte wurden 24 Stunden nach der letzten i.m. hpGRF Injektion abgenommen (Abbildung 2).

Die SM-C Basalwerte der Patienten mit hypophysärem Minderwuchs lagen in einem Bereich von 0,09 bis 0,48 IE/ml ($\bar{x}$ = 0,24 IE/ml). Nach Stimulation der Hypophyse durch wiederholte i. m. hpGRF Injektionen wurden SM-C Konzentrationen von 0,11 bis 0,86 IE/ml ($\bar{x}$ = 0,26 IE/ml) gemessen. Damit konnte zwischen den basalen und den stimulierten SM-C Werten kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Trotzdem kam es bei einzelnen Patienten zu interessanten Veränderungen in den SM-C Konzentrationen (Tabelle 6). Bei 3 von 12 Probanden zeigten sich die stimulierten SM-C Werte gegenüber den Basalwerten um 0,07; 0,08 und 0,48 IE/ml erhöht. Bei drei weiteren Probanden waren die stimulierten SM-C Konzentrationen gegenüber den Basalwerten um 0,05; 0,10 sowie 0,26 IE/ml vermindert. Bei den restlichen sechs Patienten traten nur unbedeutende Änderungen (Δ SMC < 0,05 IE/ml) der SM-C-Konzentrationen auf.

Zwischen den Änderungen der SM-C-Konzentrationen (Δ SM-C) und den Änderungen der maximalen hGH Konzentrationen vor und nach Stimulation der Hypophyse (Δ hGH max.) konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (Tabelle 7). Wie oben gezeigt, kam es nach dem "priming" der Hypophyse bei drei Probanden zu einer deutlichen Zunahme der SM-C-Konzentration. In zwei Fällen (Patienten Nr. 2, 7) konnte dabei auch

Patient Nr.	SM-C	BASAL	SM-C	STIMULIERT	Δ SM-C
1		0,19		0,18	- 0,01
2		0,17		0,24	+ 0,07
3		0,16		0,24	+ 0,08
4		0,24		0,19	- 0,05
5		0,14		0,15	+ 0,01
6		0,37		0,27	- 0,10
7		0,38		0,86	+ 0,48
8		0,32		0,28	- 0,04
9		0,09		0,11	+ 0,02
10		0,48		0,22	- 0,26
11		0,18		0,17	- 0,01
12		0,20		0,22	+ 0,02
$\bar{x}$		0,24		0,26	+ 0,02

Tabelle 6: SM-C Konzentrationen vor und nach wiederholter Stimulation der Hypophyse mit hpGRF (1-40) sowie Δ SM-C bei Patienten mit Hypopituitarismus.

Alle Angaben in IE/ml.

$\bar{x}$ = Mittelwert.

	Patient Nr.	Δ SM-C	Δ hGH-max
Δ SM-C	2	+ 0,07	+ 0,6
positiv	7	+ 0,48	+ 10,8
($\geq 0,05$)	8	+ 0,08	$\pm$ 0
Δ SM-C	3	- 0,26	+ 4,8
negativ	9	- 0,10	+ 0,3
($\leq 0,05$)	11	- 0,05	+ 1,8
Δ SM-C	1	- 0,01	+ 13,8
unverändert	4	- 0,01	+ 1,2
($0,05 > \Delta$ SM-C)	5	- 0,04	$\pm$ 0
$> -0,05$)	6	+ 0,02	+ 0,3
	10	+ 0,02	+ 2,1
	12	+ 0,01	+ 0,9

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Δ SM-C und Δ hGH-max
bei 12 Patienten mit Hypopituitarismus.
Angaben in IE/ml (SM-C) und ng/ml (hGH).

eine Zunahme der hGH-max. Werte erreicht werden. In einem Fall blieb die hGH-Konzentration trotz Zunahme des SM-C-Wertes unverändert (Patient Nr. 8). Bei drei weiteren Probanden konnten nach Stimulation der Hypophyse verminderte SM-C-Konzentrationen beobachtet werden. In zwei Fällen konnte dabei trotz Absinken der SM-C-Werte eine Zunahme der hGH-Konzentrationen festgestellt werden (Patienten Nr. 3, 11). Bei den sechs Probanden, bei denen die stimulierten SM-C-Werte trotz "priming" gegenüber den SM-C-Basalwerten unverändert waren, konnte in vier Fällen (Patienten Nr. 1, 4, 10, 12) ein Anstieg der hGH-Konzentrationen gezeigt werden.

Wie auch bei den hGH-Konzentrationen, konnte bei den stimulierten SM-C-Konzentrationen zwischen idiopathisch und organisch bedingtem hGH-Mangel kein Unterschied festgestellt werden. Für idiopathische Fälle ergab sich eine stimulierte Konzentration von durchschnittlich 0,21 IE/ml. Für organische Fälle wurde ein stimulierter SM-C-Wert von durchschnittlich 0,31 IE/ml bestimmt (Tabelle 8).

5.4 SM-C Konzentrationen nach Injektion von hpGRF bei Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Die SM-C-Basalwerte der Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV lagen in einem Bereich von 0,59 bis 3,92 IE/ml ($\bar{x}$ = 2,06 IE/ml). Für Probanden mit hypophysärem Minderwuchs wurden SM-C-Basalwerte von 0,09 bis 0,48 IE/ml ($\bar{x}$ = 0,24 IE/ml) bestimmt. Bei einem Vergleich der beiden Personengruppen ergaben sich für

Diagnose	Anzahl n	1.GRF-Test basal	1.GRF-Test max	2.GRF-Test basal	2.GRF-Test max	SM-C basal	SM-C stimuliert
NGHD							
non-growth- hormone-deficiency	5	4,8	28,3	-	-	2,06	-
GHD							
growth-hormone- deficiency	12	0,8	2,8	0,9	5,8	0,24	0,26
idiopathic GHD including birth trauma	6	0,6	3,6	0,8	6,5	0,21	0,21
organic GHD							
head trauma, tumor, malformation	6	1,0	1,9	1,1	5,1	0,28	0,31

Tabelle 8: Ergebnisse der hpGRF (1-40) Untersuchungen. Angaben in ng/ml (hGH) und IE/ml (SM-C).

Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV deutlich höhere SM-C-Konzentrationen.

Stimulierte SM-C-Werte wurden lediglich in einem Fall (Patient Nr. 15) bestimmt. Ausgehend von einem Basalwert von 0,59 IE/ml kam es zu einem Anstieg der SM-C-Konzentrationen auf 0,65 IE/ml.

5.5 Nebenwirkungen

Während der Stimulationsteste mit hpGRF (1-40) in einer Dosierung von 1 µg/kg Körpergewicht konnten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet werden. Die in halbstündlichem Abstand kontrollierten Blutdruck- und Pulswerte zeigten keine signifikanten Veränderungen. Ein zum Abschluß der Untersuchungen gewonnenes rotes Blutbild war unauffällig. Lediglich in einem Fall (Patient Nr. 17) kam es unmittelbar nach intravenöser Injektion von hpGRF zu einer etwa zwei Minuten anhaltenden Rötung im Gesichtsbereich (flush). Die zu diesem Zeitpunkt erhobenen Blutdruck- und Pulswerte waren jedoch stabil.

6 Diskussion

6.1 hGH nach hpGRF bei hypophysärem Minderwuchs

Nach einmaliger intravenöser Injektion von hpGRF (1-40) in einer Dosierung von 1 µg/kg Körpergewicht konnten bei den Patienten mit hypophysärem Minderwuchs recht unterschiedliche hGH-Profile beobachtet werden. Für die 12 Probanden wurden dabei hGH-Basalwerte von durchschnittlich 0,8 ng/ml bestimmt. Diese relativ niedrigen Basalwerte sind Ausdruck einer fehlenden spontanen hGH-Sekretion bei Patienten mit Hypopituitarismus (24). Ausgehend von den niedrigen Basalwerten kam es nach Injektion von hpGRF zu einem Anstieg der hGH-Konzentration. Dabei wurden maximale hGH-Konzentrationen von durchschnittlich 2,8 ng/ml erreicht. Mit 2,8 ng/ml im GRF-Test waren die maximalen hGH-Werte der Probanden mit hypophysärem Minderwuchs gegenüber dem Ergebnis gesunder Normalpersonen deutlich erniedrigt (44,53,54,92,93, 125,132,150,152,158). Mit 0,6-12,0 ng/ml zeigten die maximalen hGH-Konzentrationen bei den einzelnen Patienten große individuelle Schwankungen. Bei einem der 12 Probanden (Patient Nr. 1) kam es mit 12,0 ng/ml zu einem Anstieg der hGH-Konzentration in den Bereich gesunder Normalpersonen (44,53,54,92,93,125,132,150, 152,158). Bei den anderen Probanden wurden maximale hGH-Werte von 0,6-3,6 ng/ml erreicht.

Der Anstieg der hGH-Konzentration auf 12,0 ng/ml bei Patient Nr. 1 zeigt, daß bei dem Probanden im Bereich der Hypophyse funktionsfähige hGH sezernierende (somatotrope) Zellen vorhanden sind. Es ist daher unwahrscheinlich, daß

der beobachtete "hypophysäre" Minderwuchs tatsächlich auf eine hypophysäre Störung zurückzuführen ist. Im Fall einer echten hypophysären Störung sollten ja die für hGH Synthese und Sekretion verantwortlichen somatotropen Zellen geschädigt sein. Nach Zufuhr des hypophyseotropen releasing factors dürfte es deshalb nicht zu einem Anstieg der hGH Konzentration kommen.

Für die Mindergröße des Probanden muß vielmehr eine Schädigung im Bereich des Hypothalamus angenommen werden. Durch einen Mangel an growth hormone releasing factor kommt es im HVL zu einer ungenügenden Synthese und Sekretion von hGH und damit zur Ausbildung eines proportionierten Minderwuchses. Im Fall einer hypothalamen Schädigung kann die hier intakte Hypophyse durch exogen zugeführten hpGRF zur hGH Sekretion veranlaßt werden. Für die Möglichkeit einer hypothalam bedingten Störung der hGH Sekretion sprechen auch die Ergebnisse postmortaler pathologisch-anatomischer Untersuchungen bei Patienten mit isoliertem hGH Mangel. Mit speziellen histologischen Techniken konnten in drei Fällen intakte somatotrope Zellen nachgewiesen werden (98,116,135). In einem Fall gelang es sogar, aus einer Leichenhypophyse hGH zu gewinnen (98). Damit konnte ganz klar gezeigt werden, daß die hGH Regulation im Bereich der Hypophyse bei isoliertem hGH Mangel weitgehend intakt ist. Für den hGH Mangel muß deshalb in erster Linie eine Störung im Bereich des Hypothalamus verantwortlich gemacht werden.

Wie die vorliegenden Untersuchungen gezeigt haben, konnte nach hpGRF Injektion bei einem Pa-

tienten mit einer hGH Konzentration von 12,0 ng/ml die Diagnose eines hypothalam bedingten Minderwuchses gestellt werden. Die Beobachtung einer hypothalam bedingten Mindergröße im GRF Test wird durch zahlreiche Berichte anderer Autoren bestätigt. Wie aus Tabelle 9 zu entnehmen ist, wurden die Untersuchungen mit unterschiedlichen GRF-Peptiden - hpGRF (1-44), hpGRF (1-40), hpGRF (1-29) - durchgeführt. Nachdem verschiedene in vivo Untersuchungen die gleiche biologische Wirksamkeit der drei Peptide gezeigt haben (117,157), ist ein Vergleich der Studien durchaus zulässig. Darüber hinaus kamen die einzelnen Peptide in teilweise stark unterschiedlichen Dosierungen zum Einsatz. Wie Rosenthal et al. (125) zeigen konnten, ist 0,5 µg/kg Körpergewicht die kleinste Dosis, die bei Normalpersonen eine maximale hGH Konzentration hervorrufen kann. Mit höheren hpGRF Konzentrationen kann kein weiterer Anstieg der maximalen hGH Konzentrationen erreicht werden. Deshalb sind die Ergebnisse der einzelnen Berichte, trotz unterschiedlicher Dosierungen, ebenfalls vergleichbar. Stellvertretend für die Vielzahl von Untersuchern sollen die Beobachtungen einzelner Autoren dargestellt werden. Sassolas et al. (133) konnten bei einem Patienten mit Hypopituitarismus eine hypothalam bedingte Störung der hGH Sekretion nachweisen. Ausgehend von einem hGH Basalwert von 2,0 ng/ml konnte für den Probanden nach i.v. Injektion von hpGRF eine maximale hGH Konzentration von 13,1 ng/ml bestimmt werden. Borges et al. (15) berichten über 12 Patienten mit der Diagnose hGH Mangel. Nach Gabe von hpGRF fanden die Autoren bei vier Probanden ma-

Autor		hpGRF	Dosis	Patienten- zahl
Pintor et al.	(108)	1-40	1 µg/kg	6
Pintor et al.	(109)	1-40	1 µg/kg	8
Minuto et al.	(99)	1-40	1 µg/kg	9
König et al.	(84)	1-40	1 µg/kg	28
Rogol et al.	(119)	1-40	3,3 µg/kg	17
Borges et al.	(15)	1-40	10 µg/kg	12
Borges et al.	(16)	1-40	10 µg/kg	6
Grossmann et al.	(63)	1-40	200 µg	4
Grossmann et al.	(64)	1-40	200 µg	6
Grossmann et al.	(65)	1-40	200 µg	7
Van Vliet et al.	(154)	1-44	0,5 µg/kg	24
Laron et al.	(90)	1-44	1 µg/kg	8
Pertzelan et al.	(105)	1-44	1 µg/kg	52
Chatelain et al.	(25)	1-44	1 µg/kg	54
Chihara et al.	(26)	1-44	1 µg/kg	16
Heidemann et al.	(70)	1-44	1 µg/kg	22
Takano et al.	(143)	1-44	2 µg/kg	27
Takano et al.	(142)	1-44	2 µg/kg	63
Hizuka et al.	(71)	1-44	2 µg/kg	11
Sassolas et al.	(133)	1-44	4 µg/kg	1
Schriock et al.	(136)	1-44	5 µg/kg	20
Belchetz et al.	(8)	1-44	50 µg	11
Wood et al.	(160)	1-44	100 µg	8
Müller et al.	(100)	1-44	100 µg	7
Takano et al.	(141)	1-44	100-300 µg s.c.	11
Grossmann et al.	(64)	1-29	200 µg	6
Grossmann et al.	(65)	1-29	200 µg	15
Grossmann et al.	(66)	1-29	200 µg	40
Ranke et al.	(112)	1-29	1 µg/kg	40

Tabelle 9: hpGRF Studien bei Patienten mit hGH Mangel

ximale hGH Konzentrationen von mehr als 1,5 ng/ml und damit Zeichen eines hypothalamen Minderwuchses. Schriock et al. (136) zeigen bei 17 von 20 Patienten mit "hypophysärem" Minderwuchs eine hypothalam bedingte Mindergröße. Eine hypothalamische Störung wurde von den Autoren angenommen, wenn die max. hGH Konzentrationen größer als 1 ng/ml waren und mindestens das Doppelte der Basalwerte erreichten. Takano et al. (143) konnten bei 11 von 27 Probanden mit hGH Mangel eine hypothalamische Störung der hGH Regulation feststellen. Nach Injektion von hpGRF wurden für die 11 Probanden max. hGH Konzentrationen von jeweils mehr als 5 ng/ml bestimmt. Pertzalan et al. (105) untersuchten 52 Patienten mit Hypopituitarismus. Nach intravenöser Injektion von hpGRF wurden die maximalen hGH Konzentrationen beobachtet. 17 Probanden zeigten mit maximalen hGH Werten von mehr als 9 ng/ml eine gute, 14 Probanden mit maximalen hGH Werten von 3,0 bis 9,0 ng/ml eine mittlere und 21 Patienten mit maximalen hGH Werten von weniger als 3,0 ng/ml eine unzureichende Reaktion auf hpGRF.

Wie eben bei einigen Berichten gezeigt, kommen alle in Tabelle 9 genannten Autoren zu dem Ergebnis, daß es bei einem Teil der Patienten mit hGH Mangel nach hpGRF zu einem deutlichen Anstieg der hGH Konzentration kommt. Bei dieser Gruppe von Patienten wird für die beobachtete Mindergröße eine hypothalamische Störung der hGH Sekretion angenommen. Unter den Autoren herrscht jedoch große Uneinigkeit darüber, unter welchen Bedingungen die Diagnose eines hypothalamen Minderwuchses als gesichert gelten

kann. So fordern z. B. Takano et al. (143) im GRF-Test eine maximale hGH Konzentration von mindestens 5 ng/ml, während Borges et al. (15) bereits bei einer maximalen hGH Konzentration von mehr als 1,5 ng/ml den Verdacht auf eine hypothalam verursachte Wachstumsstörung äußern. In Anlehnung an Pertzalan et al. (105) schlage ich deshalb vor, die einzelnen Patienten nach ihren maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test einheitlich in drei große Gruppen einzuteilen. Gruppe A: Patienten mit maximalen hGH Konzentrationen von mehr als 9 ng/ml und damit erwiesenem hypothalamen Minderwuchs. Gruppe B: Patienten mit maximalen hGH Konzentrationen von 3,0 bis 9,0 ng/ml und damit Verdacht auf eine hypothalamische Störung. Gruppe C: Patienten mit maximalen hGH Konzentrationen von weniger als 3 ng/ml und unzureichender Reaktion auf hpGRF.

Entsprechend dieser Einteilung konnte in den eigenen Untersuchungen nach einmaliger i.v. Gabe von hpGRF bei einem Patienten mit einem hGH-max. Wert von 12,0 ng/ml die Diagnose einer hypothalamen Mindergröße gestellt werden. Bei zwei weiteren Probanden ergab sich mit hGH-max. Werten von 3,6 bzw. 3,0 ng/ml der Verdacht auf eine hypothalamische Läsion. Die restlichen neun Probanden zeigten mit hGH-max. Werten von weniger als 3 ng/ml eine nur unzureichende Reaktion auf hpGRF. Dennoch muß bei diesen neun Patienten nicht notwendigerweise eine hypophysäre Störung der hGH Sekretion vorliegen. Wie Roth et al. und andere Autoren bei hypogonadotroper Gonadeninsuffizienz gezeigt haben (72, 115, 127, 162), ist eine korrekte Differenzierung zwischen hypophysären und hypothalamen Störungen

gen erst nach wiederholter Zufuhr des entsprechenden releasing hormons möglich.

Um die Funktion der Hypophysen-Hypothalamus Achse korrekt zu beurteilen, wurde bei allen 12 Patienten ein Stimulationsversuch durchgeführt. Nach Stimulation der Hypophyse durch wiederholte i.m. hpGRF Injektionen konnten in einem zweiten GRF-Test interessante Veränderungen der hGH Konzentrationen festgestellt werden. Im Vergleich zum ersten GRF-Test zeigten nun bereits zwei Probanden mit maximalen hGH Konzentrationen von 25,8 bzw. 14,4 ng/ml eine sehr gute Reaktion auf hpGRF (Gruppe A). Für fünf weitere Probanden wurden maximale hGH Konzentrationen von 7,8; 4,5; 3,6; 3,3 und 3,0 ng/ml bestimmt (Gruppe B). Bei fünf Personen konnte mit weniger als 3,0 ng/ml keine ausreichende hGH Sekretion nachgewiesen werden. Nach dem "priming" der Hypophyse ergab sich damit bereits bei 7 von 12 Patienten die Diagnose oder zumindest der Hinweis auf eine hypothalamische Störung der hGH Sekretion. Im ersten GRF-Test war dies nur bei 3 von 12 Probanden der Fall gewesen.

Nach Stimulation der Hypophyse konnte für die 12 Patienten eine durchschnittliche maximale hGH Konzentration von 5,8 ng/ml bestimmt werden. Gegenüber nur 2,8 ng/ml im ersten GRF-Test waren die hGH-max. Werte im zweiten GRF-Test deutlich erhöht. Die Beobachtung höherer maximaler hGH Konzentrationen im zweiten GRF-Test wird durch Berichte von Borges et al. (16), Hizuka et al. (136), Takano et al. (141), Grossmann et al. (66) sowie Jansson et al. (77) bestätigt.

Borges et al. (16) konnten nach hpGRF bei zwei von sechs Patienten einen Anstieg der hGH Sekretion nachweisen. Nach Stimulation der Hypophyse über fünf Tage mit jeweils 0,33 µg hpGRF/kg KG alle drei Stunden, wurden die Probanden noch einmal einem hpGRF-Test unterzogen. Gegenüber dem ersten GRF-Test zeigten nun fünf der sechs Probanden einen Anstieg der hGH Konzentration.

In einer ähnlichen Versuchsanordnung konnten Hizuka et al. (71) nach intravenöser Bolusinjektion von hpGRF bei vier von sechs Patienten eine hGH Konzentration von mehr als 5 ng/ml beobachten. Nach Stimulation mit 100 µg hpGRF, zweimal täglich i.m. über fünf Tage und einer erneuten Bolusinjektion von hpGRF wurden bei allen sechs Probanden ausreichende hGH Konzentrationen bestimmt.

Takano et al. (141) beobachteten nach s.c. Gabe von hpGRF bei keinem von acht Patienten einen signifikanten Anstieg der hGH Konzentration. Nach einem "priming" der Hypophyse mit 200 µg hpGRF, zweimal täglich s.c. über fünf Tage, konnte in einem zweiten GRF-Test bei zwei Personen ein Anstieg der hGH Konzentrationen festgestellt werden.

Auch Grossmann et al. (66) konnten nach Stimulation mit 100 µg hpGRF, zweimal täglich s.c. über sieben Tage, gegenüber einem ersten GRF-Test deutlich erhöhte hGH Werte zeigen.

Die Ergebnisse der Stimulationsversuche stehen weiter in Übereinstimmung mit einem Bericht von Jansson et al. (77). Nach Vorbehandlung mit

hpGRF (4 µg/kg KG alle acht Stunden über drei Tage) konnten bei Ratten die maximalen hGH Konzentrationen im zweiten GRF-Test entscheidend verbessert werden.

Im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen und zu den oben zitierten Studien fanden Takano et al. (143), Laron et al. (90) sowie Chihara et al. (26) keinen Einfluß eines "priming" der Hypophyse auf die maximalen hGH Konzentrationen im zweiten GRF-Test. Für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse gibt es folgende Erklärungsmöglichkeit. Bei allen Untersuchern, die von einem positiven Einfluß des "priming" berichten, wurde die Stimulation der Hypophyse durch intermittierende, pulsformige Zufuhr von hpGRF durchgeführt. Bei Takano, Laron und Chihara dagegen wurde die Stimulation durch kontinuierliche Infusion von hpGRF erreicht. Gelato et al. (55,56), Webb et al. (155) sowie Vance et al. (153) führten Untersuchungen mit kontinuierlichen hpGRF Infusionen bei Normalpersonen durch. Bei einem zum Abschluß der Infusionen durchgeführten GRF-Test konnte gegenüber einem ersten GRF-Test kein signifikanter Anstieg der hGH Konzentrationen beobachtet werden. Dies wird von den Autoren auf eine Abnahme der Empfindlichkeit der somatotropen Zellen durch kontinuierliche Zufuhr von hpGRF zurückgeführt ("pituitary desensitization"). Wie Alessandro et al. und andere Autoren berichten (3,9,22,69,110), trat ein vergleichbarer Effekt auch nach kontinuierlicher Zufuhr des thyreotropin releasing hormone (TRH) sowie des gonadotropin releasing hormone (GnRH) auf. Der fehlende Einfluß des "priming" bei Takano,

Laron und Chihara könnte daher ebenfalls auf ein "desensitization" der somatotropen Zellen durch kontinuierliche Zufuhr von hpGRF zurückgeführt werden.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes feststellen: Mit Hilfe von GRF können primär hypophysäre von hypothalam bedingten Minderwuchsformen abgegrenzt werden. Um die Hypophysen-Hypothalamus-Funktion jedoch korrekt zu beurteilen, muß eine Stimulation der Hypophyse durchgeführt werden. Eine derartige Stimulation sollte durch intermittierende, pulsformige, jedoch nicht durch kontinuierliche Zufuhr von hpGRF vorgenommen werden.

Im zweiten GRF-Test wurde bei 7 von 12 Patienten mit Hypopituitarismus der Verdacht auf einen hypophthalamen Minderwuchs geäußert. 5 von 12 Probanden zeigen mit maximalen hGH Konzentrationen von weniger als 3 ng/ml auch im zweiten GRF-Test eine nur unwesentliche Reaktion auf hpGRF. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, warum diese Personengruppe nicht mit einem Anstieg der hGH Konzentration reagiert. Zum einen kann es sich um Patienten mit einem echten hypophysären Minderwuchs handeln. In diesem Fall wäre die Hypophyse, das Zielorgan des hpGRF, geschädigt oder zerstört. Damit könnte hpGRF seine Wirkung nicht entfalten, nach hpGRF kam es zu keinem Anstieg der hGH Konzentration. Zum anderen kann es sich um Patienten mit hypothalam bedingter Mindergröße handeln. In diesem Fall müßte eine schwere Atrophie der somatotropen Zellen des HVL vorliegen. Die in der vorliegenden Untersuchung durchgeführte Stimulation der Hypophyse über

fünf Tage konnte eine derartig schwere Atrophie nicht rückgängig machen. Dazu wäre ein längerfristiges "priming", evtl. sogar zwei- bis dreimal täglich erforderlich.

Warum und wie es bei hypothalam bed. Mindergröße zu einer derartig schweren Atrophie der somatotropen Zellen kommen kann, soll im folgenden dargestellt werden. Bei den 12 Patienten mit hypophysärem Minderwuchs konnte eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem chronologischen Alter und den maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test festgestellt werden. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit einem Bericht von Schriock et al. (136), die bei Patienten mit GHD (growth hormone deficiency) ebenfalls eine negative Korrelation zwischen chronologischem Alter und hGH-max. Werten nach hpGRF zeigen konnten. Van Vliet et al. (154) konnten eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen Knochenalter und maximaler hGH Konzentration nachweisen. Pertzelan et al. (105) dagegen fanden bei Probanden mit isolierter GHD keinen Zusammenhang zwischen chronologischem Alter und hGH-max. nach hpGRF. Mit zunehmendem Alter der Probanden ist in der überwiegenden Zahl der Fälle auch eine Zunahme der Krankheitsdauer verbunden. Ein über viele Jahre fehlender growth hormone releasing factor Reiz könnte für die schwere Atrophie im Bereich des HVL verantwortlich sein.

Nach Finkelstein (46) und Zadik (163) nimmt nach dem 20. Lebensjahr die spontan über 24 Stunden sezernierte Menge an hGH bei Normalpersonen kontinuierlich ab. Mit zunehmendem Alter kommt es also durch Änderung der hypotha-

lam-hypophysären Regulationsmechanismen zu einer Abnahme der hGH Sekretionstätigkeit. Für die relativ niedrigen maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test bei älteren Probanden mit "hypophysärem" Minderwuchs könnte deshalb auch eine veränderte Empfindlichkeit der somatotropen Zellen auf hpGRF verantwortlich sein. Wie Sibasaki et al. (138) jedoch zeigen konnten, kommt es erst nach dem 40. Lebensjahr zu einer veränderten Empfindlichkeit der Hypophyse und damit zu niedrigeren maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test. Für die mit steigendem Alter zunehmend geringeren maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test muß deshalb nicht eine im höheren Alter veränderte Empfindlichkeit der somatotropen Zellen verantwortlich gemacht werden. Vielmehr muß dafür eine durch fehlenden releasing factor Reiz verursachte Atrophie des HVL angenommen werden.

Auch zwischen der Therapiedauer mit exogen zugeführtem hGH und den maximalen hGH Konzentrationen von GRF-Test ergab sich eine statistisch signifikante negative Korrelation. So zeigten Probanden, die bisher noch nicht oder nur für kurze Zeit mit hGH behandelt worden waren, relativ hohe maximale hGH Werte nach Injektion von hpGRF. Patienten, die schon mehr als 100 Monate unter hGH Therapie standen, erreichten in den GRF-Tests relativ niedrige maximale hGH Konzentrationen. Es muß daher ein Einfluß des exogen zugeführten hGH auf die hGH Sekretion im HVL angenommen werden. Eine über viele Monate andauernde Therapie mit hGH könnte zu einer Atrophie der somatotropen Zellen geführt haben. Nachdem im Fall eines hypothalam

bedingten Minderwuchses die endogene GRF-Sekretion fehlt oder zumindest erheblich vermindert ist, kann eine derartige Atrophie nicht über einen negativen feedback Mechanismus im Hypothalamus zustande kommen. Vielmehr muß dafür eine direkte Hemmung der Hypophyse durch das exogen zugeführte hGH verantwortlich gemacht werden.

Wie Rogol et al. (119) berichten, wurden bei Patienten mit organisch bedingtem Minderwuchs im Vergleich zu Patienten mit idiopathisch bedingtem Minderwuchs niedrigere maximale hGH Konzentrationen im GRF-Test beobachtet. Belchetz et al. (8) sowie van Vliet et al. (154) kommen in ihren Studien zum gleichen Ergebnis. In den eigenen Untersuchungen konnten mit 3,6 gegenüber 1,9 ng/ml im ersten GRF-Test und 6,5 gegenüber 5,1 ng/ml im zweiten GRF-Test für Probanden mit idiopathischer Mindergröße ebenfalls erhöhte durchschnittliche hGH-max. Werte bestimmt werden. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Warum es bei Patienten mit idiopathisch bedingtem Minderwuchs zu höheren maximalen hGH Konzentrationen kommt, ist ungeklärt. Es stellt sich daher die Frage, ob das unterschiedliche Verhalten der beiden Personengruppen nicht zufällig bedingt ist. Diese Vermutung wird durch Berichte verschiedener Autoren unterstützt. So konnten z. B. Müller et al. (100) sowie Pertzalan et al. (105) bei Probanden mit organisch bedingtem hGH Mangel (Craniopharyngeom) eindeutig eine hypothalamische Störung der hGH Sekretion nachweisen. Für die niedrigeren hGH-max. Werte kann deshalb nicht die Tatsache der

organischen Läsion selbst verantwortlich gemacht werden. Vielmehr muß dafür die zufällige Zusammensetzung der Patientengruppen aus hypothalamem und hypophysärem hGH Mangel von Bedeutung.

Bei 2 Probanden mit "hypophysärem" Minderwuchs (Patienten Nr. 13+14, Tabelle II) wurden recht hohe hGH Basalwerte bestimmt. Nach i.v. Injektion von hpGRF konnte über 120 Minuten gegenüber den Basalwerten keine Änderung der hGH Konzentration beobachtet werden. Die stark erhöhten hGH Basalwerte stehen auf den ersten Blick in deutlichem Gegensatz zur Diagnose einer "hypophysären" Mindergröße. Die Diagnosestellung beruhte jedoch in beiden Fällen auf dem Ergebnis von zwei Standardprovokationstests und muß daher als korrekt betrachtet werden. Für das ungewöhnliche Verhalten der hGH Konzentrationen muß eine andere Ursache verantwortlich gemacht werden.

Nach Roth et al. (126), Parker et al. (103), Illig et al. (74) kommt es bei einigen Patienten mit Hypopituitarismus, die aufgrund ihrer Mindergröße mit hGH behandelt werden, zur Bildung spezifischer gegen hGH gerichteter Antikörper. Okada et al. (102) konnten zeigen, daß gegen hGH gerichtete Antikörper bei der radioimmunologischen Bestimmung der hGH Konzentration falsch positive Resultate verursachen. Die hGH Konzentrationen werden zu hoch bestimmt.

Die zwei Patienten mit dem ungewöhnlichen Verhalten der hGH Konzentrationen wurden beide mit hGH behandelt. Es muß daher angenommen

werden, daß es bei den Probanden zur Antikörperbildung gekommen ist. Die Präsenz von Antikörpern im Plasma würde die deutlich erhöhten Basalwerte erklären. Warum es nach hpGRF Injektionen gegenüber diesen Basalwerten zu keiner Veränderung der hGH Konzentrationen gekommen ist, bleibt ungeklärt. Es muß jedoch auch hier mit dem Einfluß von spezifisch gegen hGH gerichteten Antikörpern gerechnet werden.

6.2 hGH nach hpGRF bei familiärem Minderwuchs und/oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Nach einmaliger i.v. Injektion von hpGRF (1-40) in einer Dosierung von 1 µg/kg Körpergewicht wurden bei den Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV maximale hGH Konzentrationen von 4,8 bis 70,0 ng/ml erreicht. Die durchschnittliche maximale hGH Konzentration betrug 28,3 ng/ml. Gegenüber nur 2,8 ng/ml bei Patienten mit Hypopituitarismus zeigen sich die hGH-max. Werte deutlich erhöht.

Bei 4 von 5 Probanden mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV kam es zu hGH-max. Werten von mehr als 7 ng/ml. Bei einem Patienten wurde eine maximale hGH Konzentration von 4,8 ng/ml beobachtet. Mit maximalen hGH Konzentrationen von 7,8-70,0 ng/ml liegen vier Probanden im Normalbereich gesunder Vergleichspersonen (44,53,54,92,93,125,132,150,152,158). Die Ergebnisse im GRF-Test können daher als Ausdruck einer intakten hGH Regulation bei familiärem Minderwuchs und/oder KEV gewertet werden.

Vergleichbare Ergebnisse im klinischen Einsatz von hpGRF bei Kindern mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV wurden von Schriock et al. (136), Rogol et al. (119), Takano et al. (142, 143, 144), Chihara et al. (26), Pertzalan et al. (105), van Vliet et al. (154), Ranke et al. (112) sowie König et al. (84) gewonnen. Stellvertretend für die Vielzahl von Untersuchungen sollen die Beobachtungen von Rogol et al. (119) dargestellt werden. Bei 18 Kindern wurden nach hpGRF maximale hGH Konzentrationen von 5-51 ng/ml bestimmt. Der durchschnittliche maximale hGH Wert lag bei 17,6 ng/ml. Wie auch bei den eigenen Untersuchungen, waren die durchschnittlichen maximalen hGH Konzentrationen bei Personen mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV gegenüber Probanden mit hGH Mangel deutlich erhöht.

Wie oben gezeigt, konnte bei vier Probanden nach hpGRF eine maximale hGH Konzentration im Normalbereich gesunder Vergleichspersonen erreicht werden. Bei einem Probanden (Patient Nr. 17) ergab sich mit 4,8 ng/ml ein relativ zu niedriger hGH-max. Wert. Gegenüber dem niedrigen Maximalwert zeigt derselbe Patient zum Zeitpunkt -30 Minuten einen deutlich erhöhten Basalwert. Dieser erhöhte Basalwert ist vermutlich Ausdruck einer spontanen hGH Sekretion. Der Basalwert zum Zeitpunkt 0, also unmittelbar vor hpGRF Injektion, betrug 3,3 ng/ml. Das bedeutet, daß die spontane hGH Sekretion bei hpGRF Injektion bereits ihr Ende erreicht hat. Im Anschluß an die spontane hGH Sekretion war hpGRF nicht in der Lage eine weitere hGH Sekretion anzuregen. Es wurde ein hGH-max. Wert von

lediglich 4,8 ng/ml erreicht (Abbildung 10, Patient J.B.). Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit einem Bericht von Tannenbaum et al. (145). Tannenbaum konnte zeigen, daß die hGH Konzentration im GRF-Test im Anschluß an eine spontane hGH Sekretion deutlich erniedrigt ist. Obwohl der Patient eine maximale hGH Konzentration von nur 4,8 ng/ml zeigt, ist keine Störung der hGH Regulation anzunehmen. Hatte man den Probanden nicht während einer spontanen hGH Sekretion dem GRF-Test unterzogen, so wäre ein hGH-max. Wert im Normalbereich gesunder Vergleichspersonen zu erwarten gewesen.

Bei den fünf Patienten mit KEV und/oder familiärem Minderwuchs konnte keine negative Korrelation zwischen chronologischem Alter und maximaler hGH Konzentration im GRF-Test festgestellt werden. Auch Schriock et al. (136) sowie van Vliet et al. (154) konnten keinen derartigen Zusammenhang beobachten. Dies kann als weiterer, indirekter Hinweis dafür gewertet werden, daß es bei Probanden mit hGH Mangel mit zunehmendem Alter und zunehmender Krankheitsdauer zu einer fortschreitenden Atrophie der Hypophyse kommt. Die Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV zeigen eine intakte hGH Regulation und damit ausreichende Mengen an endogen gebildetem GRF. Durch den ständigen releasing factor Reiz kann es auch nicht zu einer Atrophie im Bereich des HVL und somit auch nicht zu einer Korrelation zwischen chronologischem Alter und maximaler hGH Konzentration im GRF-Test kommen.

Eine Stimulation der Hypophyse durch wiederholte hpGRF Injektionen wurde lediglich in einem Fall durchgeführt. Der Patient zeigte nach dem "priming" eine maximale hGH Konzentration von 34,2 ng/ml. Gegenüber 70,0 ng/ml im ersten GRF-Test war die maximale hGH Konzentration im zweiten GRF-Test deutlich erniedrigt. Obwohl die hGH Konzentration nach Stimulation erniedrigt war, lag sie immer noch im Bereich gesunder Normalpersonen (44,53,54,92,93,125,132, 150,152,158) sowie im Normalbereich von Probanden mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV (26,84,105,112,119,136,142,143,144,154).

Wie unter 6.1. gezeigt, wurde bei einem Patienten mit der Diagnose hGH Mangel nach einmaliger hpGRF Zufuhr eine maximale hGH Konzentration von 12,0 ng/ml gemessen. Damit konnte eine hypothalam bedingte Störung der hGH Sekretion diagnostiziert werden. Nachdem die maximalen hGH Werte bei Probanden mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV in einem Bereich von 4,8-70,0 ng/ml liegen, kommt es zu einem Überlappen der Ergebnisse beider Personengruppen im GRF-Test. Mit dem GRF-Test kann zwischen kleinen aber endokrinologisch unauffälligen Probanden (fam. Minderwuchs und/oder KEV) und Patienten mit hypothalam bedingter Mindergröße nicht unterschieden werden. Zu einer korrekten Diagnose hypothalam bedingter Minderwuchs muß deshalb neben dem GRF-Test ein weiterer hGH Provokationstest (z. B. Clonidintest) herangezogen werden. Erst bei positiver Reaktion des Probanden auf hpGRF und bei gleichzeitig negativem Ausfall von Standard Provokationstests kann die Diagnose hypothalam Mindergröße als

gesichert gelten. Umgekehrt ist für die Diagnose einer normalen hGH Regulation sowohl ein positiver Ausfall des GRF- wie auch des Standard Provokationstests erforderlich.

6.3 SM-C nach hpGRF bei hypophysärem Minderwuchs

Die SM-C Basalwerte der 12 Patienten mit "hypophysärem" Minderwuchs lagen in einem Bereich von 0,06 bis 0,48 IE/ml. Die durchschnittliche basale SM-C Konzentration betrug 0,24 IE/ml. Mit nur 0,24 IE/ml befanden sich die SM-C Werte in dem für Patienten mit Hypopituitarismus charakteristischen niedrigen Normalbereich (39,51,123,124). Nach dem "priming" der Hypophyse durch wiederholte hpGRF Injektionen über fünf Tage wurden stimulierte SM-C Konzentrationen von 0,11 bis 0,86 IE/ml bestimmt. Die durchschnittliche stimulierte SM-C Konzentration lag bei 0,26 IE/ml. Gegenüber den SM-C Basalwerten ergab sich damit keine Änderung (Tabelle 6).

Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu einem Bericht von Borges et al. (16). Borges und Mitarbeiter untersuchten sechs Probanden mit Hypopituitarismus in einer ähnlichen Versuchsanordnung. Nach Stimulation der Hypophyse durch i.v. hpGRF Injektionen (0,33 µg/kg KG alle drei Stunden über fünf Tage) konnten die Autoren eine Zunahme der SM-C Konzentration von 0,24 auf 0,78 IE/ml zeigen.

Warum es zu einem so unterschiedlichen Verhalten der SM-C Werte kommen konnte, soll im folgenden diskutiert werden: Bei den eigenen Untersuchungen wurde die Stimulation der Hypo-

physe mit hpGRF Injektionen in einer Dosierung von 1 µg/kg Körpergewicht, einmal täglich über fünf Tage durchgeführt. Borges und Mitarbeiter stimulierten mit 0,33 µg/kg, alle drei Stunden über fünf Tage wesentlich häufiger. Zudem gaben Borges et al. ihre hpGRF Injektionen intravenös, wir intramuskulär. Durch die erstens wesentlich häufigeren und zweitens intravenösen Gaben von hpGRF wurden bei Borges et al. über den gesamten Zeitraum gesehen vermutlich höhere hpGRF Plasmaspiegel erreicht und damit größere Mengen hGH freigesetzt. Wie oben gezeigt, waren die höheren hGH-Mengen in der Lage, die SM-C Produktion anzuregen. In den eigenen Untersuchungen wurde seltener und intramuskular stimuliert. Gegenüber Borges et al. wurden wahrscheinlich niedrigere hpGRF Plasmaspiegel erreicht und damit eine geringere Menge hGH sezerniert. Die geringere Menge hGH war nicht in der Lage die SM-C Produktion zu stimulieren.

Nach Stimulation der Hypophyse konnte bei den Patienten mit Hypopituitarismus keine Zunahme der SM-C Werte festgestellt werden. Trotzdem kam es bei einzelnen Probanden zu interessanten Veränderungen der SM-C Konzentrationen. In drei Fällen waren die stimulierten SM-C Werte gegenüber den SM-C Basalwerten um mindestens 0,05 IE/ml vermindert. Auch Minuto et al. (99) beobachteten nach hpGRF Injektion einen derartigen, paradoxen Abfall der SM-C Konzentrationen. Bei eingehender Untersuchung zeigte sich, daß die Menge des proteingebundenen SM-C gegenüber dem Basalwert deutlich erhöht war. Es wäre durchaus möglich, daß der fehlende Anstieg der SM-C Konzentration in den eigenen Untersuchun-

gen auf dem gleichen Phänomen beruht. Nach Furlanetto (52) wird das SM-bindende Protein unter dem Einfluß von hGH gebildet. Eine Injektion von hpGRF führt also neben einer Stimulation der SM-C Produktion zu einer vermehrten Synthese des SM-bindenden Proteins. Eine Zunahme der SM-C Konzentration könnte deshalb durch die Zunahme des SM-bindenden Proteins kaschiert werden. Zur Beurteilung der SM-C Konzentration nach hpGRF sollte deshalb nicht das freie, sondern das proteingebundene SM-C bestimmt werden.

Nach der SM-Theorie von Salmon und Daughaday (37,130) wird die Wirkung des hGH auf Längenwachstum und Gewichtszunahme durch eine Gruppe niedermolekularer Proteine, den Somatomedinen, vermittelt. In den eigenen Untersuchungen wurden 12 Probanden mit Hypopituitarismus nach einmaliger und wiederholter Injektion von hpGRF untersucht. Dabei konnte keine Stimulation der SM-C Produktion erreicht werden. Nach der SM-Theorie wäre für ein normales Längenwachstum eine ausreichende SM-C Plasmakonzentration unabdingbar. Im Gegensatz zu Salmon and Daughaday zeigen Isaakson et al. (75), daß ein normales Längenwachstum auch in Abwesenheit von SM-C durch die direkte Wirkung von hGH hervorgerufen werden kann. Um endgültig zu klären, ob bei Patienten mit hypothalam bedingter Mindergröße durch langfristige Behandlung mit hpGRF ausreichende Wachstumsraten erzielt werden können und ob dazu die Stimulation der SM-C Produktion erforderlich ist, sind weitere Studien von großer Bedeutung.

6.4 SM-C nach hpGRF bei familiärem Minderwuchs und/oder KEV

Die SM-C Basalwerte bei den fünf Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV liegen in einem Bereich von 0,59 - 3,92 IE/ml ($\bar{x}$ = 2,06 IE/ml). Die SM-C Konzentrationen der Probanden befinden sich im Normalbereich gesunder Kinder und Erwachsener (39,51,124). Die Patienten zeigen damit neben einer intakten hGH Regulation (6.2.) auch eine intakte SM-C Regulation.

6.5 hGH und SM-C Konzentrationen nach hpGRF (1-40) bei verschiedenen Krankheitsbildern

6.5.1 Hand-Schüller-Christiansche Krankheit (Histiocytose X)

In der vorliegenden Studie wurde eine Patientin (Tabelle 1, Nr. 7) mit Histiocytose X untersucht. Nach einer i.v. Bolusinjektion von hpGRF konnte eine maximale hGH Konzentration von 3,6 ng/ml beobachtet werden. Nach Stimulation der Hypophyse durch wiederholte hpGRF Injektionen wurde eine maximale hGH Konzentration von 14,4 ng/ml gemessen. Mit 14,4 ng/ml im zweiten GRF-Test konnte bei der Patientin eindeutig eine hypothalamische Schädigung der hGH Sekretion nachgewiesen werden. Die SM-C Konzentration war mit 0,86 IE/ml gegenüber einem Basalwert von 0,38 IE/ml deutlich erhöht.

Borges et al. (15), Müller et al. (100) sowie Grossmann et al. (65,66) konnten nach hpGRF Applikation bei Patienten mit Histiocytose X ebenfalls hypothalamische Störungen der hGH Sekretion nachweisen. Borges und Mitarbeiter konn-

ten bei ihrem Probanden zusätzlich einen Anstieg der SM-C Konzentration von 0,40 auf 0,58 IE/ml zeigen.

Die Möglichkeit einer hypothalam bedingten Mindergröße bei Patienten mit Histiocytose X wird durch Untersuchungen von Braunstein und Kohler (17,18). unterstützt. Nach den Autoren ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Infiltration des Hypothalamus Ursache für das zumeist beobachtete hGH und ADH Mangelsyndrom. Durch die Schädigung des Hypothalamus kommt es zu einer unzureichenden endogenen GRF-Sekretion und damit zur Ausbildung des charakteristischen proportionierten Minderwuchses.

Im Rahmen der Therapie des eosinophilen Granuloms wurde die Patientin mit einer Dosis von 1400 rad extern bestrahlt. Shalet et al. (137) konnten zeigen, daß eine externe Bestrahlung des Schädels auch noch nach Jahren zu einer kritisch verminderten hGH Sekretion führen kann. Besonders empfindlich auf die Bestrahlung reagiert der Hypothalamus. Der bei der Patientin diagnostizierte hypothalamische Minderwuchs kann deshalb sowohl auf die Infiltration des Hypothalamus durch den Tumor, als auch auf die therapeutische Bestrahlung zurückgeführt werden.

6.5.2 Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte

In der Literatur gibt es zahlreiche Berichte (Frances, Knorr et al. (48), Laron et al. (88), Rudmann et al. (128), Zuppinger et al. (165), Roitman et al. (120) die den Zusammenhang zwischen Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte und einem hGH

Mangel aufzeigen. Die Autoren nehmen an, daß es im Rahmen einer Entwicklungsstörung im Bereich der Mittellinie (L-K-G Spalte) auch zu einer Entwicklungsstörung im Bereich Hypophyse-Hypothalamus gekommen ist. Die Störung der Hypophysen-Hypothalamus Region führt über einen Ausfall von GRF oder hGH zur beobachteten Mindergröße.

Unter den Probanden, die an den hpGRF Untersuchungen teilnahmen, befand sich auch eine Patientin mit Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte und hGH Mangel (Tabelle 1 Nr. 8). Ihre eineiige Zwillingschwester (durch genetische Analyse eindeutig nachgewiesen), die ebenfalls einen hGH Mangel, jedoch keine Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte zeigt, wurde ebenfalls untersucht. Nach i.v. Bolusinjektion von hpGRF kam es bei beiden Patientinnen gegenüber einem Basalwert von 0,6 ng/ml zu keinem Anstieg der hGH Konzentration. Auch nach dem "priming" der Hypophyse konnte kein signifikanter Anstieg der hGH Konzentrationen nachgewiesen werden. Wie Tabelle 6 zeigt, waren die SM-C Werte vor und nach Stimulation ebenfalls unverändert. Damit liegt es nahe, für die beiden Patientinnen eine echte hypophysäre Störung der hGH Sekretion anzunehmen. Borges et al. (15), Schriock et al. (136) sowie Pertzalan et al. (105) berichten ebenfalls über hpGRF Injektionen bei Patienten mit Hypopituitarismus und assoziierter Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte. Während bei den Probanden von Borges et al. und Pertzalan et al. nach einmaliger hpGRF Injektion eine nur ungenügende hGH Sekretion beobachtet werden konnte, kam es bei den Probanden von Schriock et al. mit

11,3 ng/ ml zu einer deutlichen Zunahme der hGH Konzentration. Bei den Patienten von Borges et al. sowie Pertzlan et al. ist demzufolge eine hypophysäre, bei dem Patienten von Schriock et al. eine hypothalamische Störung der hGH Sekretion zu vermuten.

6.5.3 Schädelfraktur

In der vorliegenden Studie wurde auch ein Patient untersucht, bei dem für den hGH Mangel eine Schädelfraktur verantwortlich gemacht werden muß (5,12,33,59,62,76,83,104). Nach einmaliger i.v. Bolusinjektion konnte für den Probanden eine maximale hGH Konzentration von 3,0 ng/ml bestimmt werden. Nach Stimulation der Hypophyse wurde im zweiten GRF-Test eine maximale hGH Konzentration von 7,8 ng/ml erreicht. Mit 7,8 ng/ml ist für den hGH Mangel eine Schädigung des Hypothalamus als verantwortlich zu betrachten.

Wood et al. (160) untersuchten einen weiteren Fall von Schädelfraktur und gleichzeitigem hGH Mangel. Nach i.v. Gabe von hpGRF konnte kein Anstieg der hGH Sekretion beobachtet werden und damit kein Hinweis auf eine hypothalam bedingte Mindergröße gewonnen werden.

Die Möglichkeit einer hypothalamischen Läsion nach Schädeltrauma steht in Übereinstimmung mit einem Bericht von Crompton et al. (33). In pathologisch-anatomischen Untersuchungen konnten die Autoren zeigen, daß es nach schwerem Schädeltrauma in mindestens 50 % der Fälle zu Schädigungen im Bereich des basalen Hypothalamus kommt.

6.5.4 Craniopharyngeom

Bei den beiden Probanden mit Zustand nach Operation bei Craniopharyngeom (Patienten Nr. 11, 12, Tabelle 1) konnten im ersten GRF-Test maximale hGH Konzentrationen von 2,4 und 1,2 ng/ml beobachtet werden. Nach Stimulation mit hpGRF wurden im zweiten GRF-Test maximale hGH Konzentrationen von 3,6 bzw. 3,3 ng/ml gemessen. Gegenüber dem ersten GRF-Test konnte damit ein geringer Anstieg der maximalen hGH Konzentrationen festgestellt werden. Der wenn auch nur geringe Anstieg der hGH max.-Werte zeigt, daß im Bereich des HVL funktionsfähige somatotrope Zellen vorhanden sind. Ob durch langfristige Stimulation der somatotropen Zellen mit hpGRF eine ausreichende endogene hGH Sekretion angeregt werden kann, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Beide Patienten wurden der operativen Therapie zugeführt. Wie Matson (96) berichtet, kommt es bei Craniopharyngeomresektion in nahezu allen Fällen zur Durchtrennung des Hypophysenstiels. Damit kann endogen gebildeter GRF die Hypophyse nicht erreichen und es wäre somit die Situation eines hypothalamen Minderwuchses gegeben. Auf der anderen Seite kommt es entweder präoperativ durch das Tumorwachstum (Druckatrophie und/oder Infiltration) oder intraoperativ durch Entfernung von Gewebe sowohl zu Schäden im Bereich der Hypophyse als auch im Bereich des Hypothalamus (57). Demzufolge ist es weitaus wahrscheinlicher, daß eine kombinierte Störung der hGH Sekretion vorliegt.

Einer der beiden Probanden (Patient Nr. 12) gehört zu einer kleinen Gruppe von Patienten mit Craniopharyngeom, die postoperativ trotz eines hGH-Mangels ein ausreichendes Längenwachstum zeigen (32,47,49,61,73,81,82,129). Warum es in Abwesenheit von hGH zu befriedigenden Wachstumsraten kommt, konnte auch nach hpGRF Injektion nicht geklärt werden.

6.5.5 Noonan-Syndrom

Unter den Patienten mit familiär bedingter Mindergröße befand sich auch ein Proband mit einem Noonan-Syndrom (Tabelle 2, Patient Nr. 19): Nach einer intravenösen Bolusinjektion von hpGRF wurde für diesen Patienten eine maximale hGH Konzentration von 7,8 ng/ml bestimmt. Der Proband liegt damit im Normalbereich gesunder Erwachsener (44,53,54,92,93, 125,132,150,152,158). Dies kann als weiterer Beweis einer intakten hGH Sekretion beim Noonan-Syndrom gewertet werden.

6.6 Nebenwirkungen

Bei den Untersuchungen mit hpGRF wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt. Lediglich in einem Fall kam es unmittelbar nach intravenöser Injektion von hpGRF zu einer plötzlich auftretenden Hautrötung. Auch die in Tabelle 9 genannten Autoren berichten von einer guten Vertraglichkeit des hpGRF. Wie in den eigenen Untersuchungen kam es auch hier vereinzelt zu einer plötzlichen Hautrötung. Das "flush"-Phänomen trat besonders bei hohen hpGRF Dosen auf. Es war im allgemeinen von kurzer Dauer und wurde von keinen Veränderungen der

Herz-Kreislauf Parameter begleitet. Der GRF-Test ist somit ein für den Patienten ungefährliches Verfahren, die hGH Sekretion der Hypophyse zu überprüfen. Aufgrund seiner hervorragenden Verträglichkeit ist er geeignet, andere, mit Nebenwirkungen belastete Methoden (z. B. Insulintoleranztest), in der Diagnostik hormoneller Wachstumsstörungen abzulösen.

Zusammenfassung

Aus den Untersuchungen mit hpGRF lassen sich folgende Ergebnisse ableiten:

- 1) Mit Hilfe von hpGRF kann bei Patienten mit Hypopituitarismus zwischen hypophysär und hypothalam bedingter Mindergröße differenziert werden.
- 2) Um dabei alle Patienten mit einer hypothalamen Störung der hGH Sekretion zu erfassen, muß eine Stimulation ("priming") der Hypophyse mit hpGRF durchgeführt werden.
- 3) Ein derartiges "priming" sollte mit intermittierender, pulsformiger nicht mit kontinuierlicher Zufuhr von hpGRF versucht werden.
- 4) Ziel des "priming" ist es, eine eventuell bestehende Atrophie der somatotropen Zellen des HVL rückgängig zu machen.
- 5) Eine Atrophie der somatotropen Zellen kann dabei entweder durch langdauerndes Fehlen von GRF oder durch im Rahmen einer Therapie zugeführtes hGH hervorgerufen werden. Dafür sprechen sowohl die negative Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und den maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test, als auch die negative Korrelation zwischen Therapiedauer mit hGH in Monaten und den maximalen hGH Konzentrationen im GRF-Test.
- 6) Bei Patienten mit Hypopituitarismus lagen die SM-C Werte in einem charakteristischen niedrigen Bereich. Nach wiederholter Zufuhr

von hpGRF gelang es nicht, die SM-C Konzentrationen in den Normalbereich gesunder Vergleichspersonen anzuheben.

- 7) Bei Patienten mit familiärem Minderwuchs und/oder KEV wurden gegenüber Patienten mit Hypopituitarismus deutlich erhöhte hGH und SM-C Konzentrationen festgestellt. Die Ergebnisse im GRF-Test sowie die SM-C Konzentrationen liegen im Normalbereich gesunder Erwachsener. Dies kann als Ausdruck einer intakten hGH Regulation gewertet werden.
- 8) Mit hpGRF kann nicht zwischen Patienten mit intakter hGH Regulation und Patienten mit hypothalam bedinger Mindergröße unterschieden werden. Die Ergebnisse beider Personengruppen überlappen im GRF-Test. Für die korrekte Differenzierung ist ein weiterer hGH Provokationstest (z. B. Clonidintest) nötig. Erst bei positiver Reaktion des Probanden auf hpGRF und bei gleichzeitig positivem Ausfall des Provokationstests kann die Diagnose familiärer Minderwuchs und/oder KEV als gesichert gelten. Im Gegensatz dazu ist für die Diagnose hypothalam bedingte Mindergröße eine positive Reaktion auf hpGRF und ein negativer Ausfall des Provokationstests erforderlich.
- 9) Der GRF-Test ist ein für den Patienten ungefährliches Verfahren, die hGH Sekretionsfähigkeit der Hypophyse zu überprüfen. Aufgrund seiner hervorragenden Verträglichkeit ist der GRF-Test geeignet, andere, mit Nebenwirkungen belastete Methoden (z. B.

Insulintoleranztest), in der Diagnostik hormoneller Wachstumsstörungen abzulösen.

- 10) Neben dem hohen Stellenwert in der Diagnostik kommt dem hpGRF auch eine große Bedeutung in der Therapie des hypothalam bedingten hGH-Mangels zu. Die Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß bei diesen Patienten durch langfristige, intermittierende Zufuhr von hpGRF eine ausreichende endogene hGH Sekretion angeregt werden kann. Durch Ausnutzen dieses mehr physiologischen Weges könnte gegenüber der bisher durchgeführten Therapie mit exogenem hGH eine eventuell stärkere Beschleunigung des Längenwachstums erreicht werden. Bisher liegen jedoch nur Erfahrungen über den kurzfristigen Einsatz von hpGRF bei einer begrenzten Anzahl von Patienten vor. Es wäre deshalb wichtig in langfristigen Studien die Wirkung von hpGRF auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Patienten mit hypothalamem Minderwuchs zu beobachten. Neue Berichte über die intranasale und damit für den Patienten bequeme Applikation von hpGRF (43) sowie die Möglichkeit synthetisch hergestellte superaktive hpGRF Analoga zu verwenden (87), setzen große Erwartungen in die Therapie mit hpGRF.

Bemerkungen zur Statistik

Die radioimmunologisch bestimmten hGH und SM-C Daten wurden mit dem Student-t-Test ausgewertet. Der Student-t-Test kam dabei unter der Annahme einer lokalen Gaußverteilung der Daten zur Anwendung (118). Bei verbundenen Daten wurde mit dem Student-paired-t-Test gearbeitet. Bei unverbundenen Daten kam der Student-unpaired-t-Test zum Einsatz. Eine statische Signifikanz wurde bei $2p < 0,05$ angenommen, d. h. wenn mit mindestens 95 %iger Wahrscheinlichkeit ein systematischer Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen bestand.

Bei den Zahlenangaben im Text wurde neben dem Mittelwert jeweils auch die Streubreite angegeben.

9 Literaturangaben

- (1) Aarskog, D.:
Human growth hormone in dwarfism since birth.
Am. J. Dis. Child. 105, 368-374 (1963).
- (2) Adams, E.F.; Winslow, C.L.J.; Mashiter, K.:
Pancreatic growth hormone releasing factor
stimulates growth hormone secretion by
pituitary cells.
Lancet ii: 1100-1101 (1983).
- (3) Alessandro, M.; Aliffi, A.; Vicari, E.;
Coniglione, F.; Scapagnini, U.; D'Agata, R.:
Down-regulation of prolactin secretion in men
during continuous thyrotropin-releasing hormone
infusion:
Evidence for induction of pituitary
desensitization by continuous TRH
administration.
J. Clin. Endo. Met. 56, 904-907 (1983).
- (4) Almeida, O.F.X.; Schulte, H.M.; Rittmaster,
R.S.; Chrousos, G.P.; Loriaux, D.L.; Merriam,
G.R.:
Potency and specificity of a growth hormone-
releasing factor in a primate and in vitro.
J. Clin. Endo. Met. 58, 309-312 (1984).
- (5) Altmann, R.; Pruzanski, W.: Post-Traumatic
hypopituitarism:
Anterior pituitary insufficiency following
skull fracture. Ann. Intern. Med. 55, 149-154
(1961).

- (6) Bailey, J.D.; Bain, H.W.; Thompson, M.M.; Gagliardino, J.J.; Martin, H.M.:
Etiological factors in idiopathic hypopituitary dwarfism. Ped. Res. 1, 300-301 (1967).
- (7) Barinaga, M.; Yamonoto, G.; Rivier, C.; Vale, W.; Evans, R.; Rosenfeld, M.G.:
Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. Nature 306, 84-85 (1983).
- (8) Belchetz, P.E., Welden, S.F.; Davis, J.C.; Diver, M.J.; Smith, C.S; Harris, F.:
Potential uses of human pancreatic growth hormone-releasing factor 1-44 amide. Clin. Endocrinol. 21, 201-208 (1984).
- (9) Belchetz, P.E.; Plant, T.M.; Nakai, Y.; Keogh, E.J.; Knobil, E.:
Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. Science 202, 631-633 (1978).
- (10) Berger, G.; Trouillas, J.; Bloch, B.; Sassolas, G.; Berger, F.; Partensky, C.; Chayvialle, J.A.; Brazeau, P.; Claustrat, B.; Lesbros, F.; Girod, C.:
Multihormonal carcinoid tumor of the pancreas. Cancer, 54, 2097-2108 (1984).
- (11) Bierich, J.R.:
Ätiopathogenese und klinisches Bild hypothalamischer und hypophysärer Wachstumsstörungen. Mschr. Kinderheilkunde 113, 269-277 (1965).

- (12) Bistritzer, T.; Theodor, R.; Inbar, D.; Cohen, B.E.; Sack, J.:
Anterior Hypopituitarism due to fracture of the sella turcica. *Am. J. Dis. Child.* 135, 966-968 (1981).
- (13) Bloch, B.; Brazeau, P.; Ling, N.; Bohlen, P.; Esch, F.; Wehrenberg, W.B.; Benoit, R.; Bloom, F.; Guillemin, R.:
Immunohistochemical detection of growth hormone-releasing factor in brain.
Nature 301, 607-608 (1983).
- (14) Böhlen, P.; Brazeau, P.; Bloch, B.; Ling, N.; Gaillard, R.; Guillemin, R.:
Human hypothalamic growth hormone releasing factor (GRF): Evidence for two forms identical to tumor derived GRF-44-NH₂ and GRF-40.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 114, 930-936 (1983).
- (15) Borges, J.L.C.; Gelato, M.C.; Rogol, A.D.; Vance, M.L.; MacLeod, R.M.; Loriaux, D.L.; Rivier, J.; Blizzard, R.M.; Furlanetto, R.; Evans, W.S.; Kaiser, D.L.; Merriam, G.R.; Spiess, J.; Vale, W.; Thorner, M.O.:
Effects of human pancreatic tumor growth hormone releasing factor on growth hormone and somatomedin levels in patients with idiopathic growth hormone deficiency.
Lancet ii: 119-124 (1983).
- (16) Borges, J.L.C.; Blizzard, R.M.; Evans, W.S.; Furlanetto, R.; Rogol, A.D.; Kaiser, D.L.; Rivier, J.; Vale, W.; Thorner, M.O.:
Stimulation of growth hormone (GH) and somatomedin C in idiopathic GH-deficient subjects by intermittent pulsatile administration of synthetic human pancreatic tumor GH-releasing factor.
J. Clin. Endo. Met. 59, 1-6 (1984).

- (17) Braunstein, G.D.; Kohler, P.O.:
Pituitary function in Hand-Schüller-Christian disease. New Engl. J. Med. 286, 1225-1229 (1972).
- (18) Braunstein, G.D.; Kohler, P.O.:
Endocrine manifestations of histiocytosis. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 3, 67-75 (1981).
- (19) Brazeau, P.; Ling, N.; Esch, F.; Böhlen, P.; Mougin, C.; Guillemin, R.:
Somatocrinin (growth hormone releasing factor) in vitro bioactivity; Ca^{++} involvement, cAMP mediated action and additivity of effect with PGE_2 .
Biochem. Biophys. Res. Commun. 109, 588-594 (1982).
- (20) Brazeau, P.; Ling, N.; Böhlen, P.; Esch, F.; Ying, S.-Y.; Guillemin, R.:
Growth hormone releasing factor, somatocrinin, releases pituitary growth hormone in vitro.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 7909-7913 (1982).
- (21) Brazeau, P.; Vale, W.; Burgus, R.; Ling, N.; Butcher, M.; Rivier, J.; Guillemin, R.:
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone.
Science 179, 77-79 (1973).
- (22) Brenner, W.; Abreu, R.; Stockigt, J.; de Kretser, D.; Burger, H.:
Pituitary-thyroid responses to 4-hour constant infusion of thyrotropin releasing hormone in man.
J. Clin. Endo. Met. 45, 981-987 (1977).
- (23) Butenandt, O.:
Humanes Wachstumshormon. Seine Wirkung auf Wachstum und Stoffwechsel minderwüchsiger Kinder.
Enke Verlag Stuttgart (1974).

- (24) Butenandt, O.:
Genetischer und endokriner Minderwuchs. Deutscher Ärzte-Verlag, (1974).
- (25) Chatelain, P.G.; Sassolas, G.; Catbek, N.; Bio-Laporte, S.; Ferry, S.; Claustrat, B.; David, M.; Francois, R.:
Effect of acute growth hormone-releasing factor on plasma prolactin in short children and patients with growth hormone deficiency.
Hormone Res. 22, 46-51 (1985).
- (26) Chihara, K.; Kashio, Y.; Abe, H.; Minamitani, N.; Kaji, H.; Kita, H.; Fujita, T.:
Idiopathic growth hormone (GH) deficiency, and GH deficiency secondary to hypothalamic germinoma: Effect of single and repeated administration of human GH-releasing factor (hpGRF) on plasma GH level and endogenous hGRF-like Immunoreactivity level in cerebrospinal fluid.
J. Clin. Endo. Met. 60, 269-278 (1985).
- (27) Chihara, K.; Minamitani, N.; Kaji, H.; Kodama, H.; Kita, T.; Fujita, T.:
Human pancreatic growth hormone-releasing factor stimulates release of growth hormone in conscious unrestrained male rabbits.
Endocrinology 113, 2081-2085 (1983).
- (28) Clayton, B.E.; Tanner, J.M.; Newns, G.H.; Whitehouse, R.H.; Renwick, A.G.:
Differential diagnosis of children with short stature not associated with metabolic, chromosomal or gross nervous system defects.
Achrs. Dis. Childh. 42, 245-258 (1967).

- (29) Collins, E.; Turner, G.:
The Noonan syndrome - a review of the clinical and genetic features of 27 cases.
J. Pediat. 83, 941-950 (1973).
- (30) Mc Conaghey, P.; Sledge, C.B.:
Production of "sulphation factor" by the perfused liver.
Nature 225, 1249-1250 (1970).
- (31) Mc Conaghey, P.; Dehnel, J.:
Preliminary studies of "sulphation factor" production by rat kidney. J. Endocrinol. 52, 587-588 (1972).
- (32) Costin, G.; Kogut, M.D.; Phillips, L.S.; Daughaday, W.H.:
Craniopharyngeoma: The role of insulin in promoting post-operative growth.
J. Clin. Endo. Met. 42, 370-379 (1976).
- (33) Crompton, R.M.:
Hypothalamic lesions following closed head injury. Brain 94, 165-172 (1971).
- (34) Cronin, M.; Rogol, A.; Login, I.; Keefer, D.; MacLeod, R.; Thorner, M.:
Growth hormone releasing factor in a human tumor (Abstract). Federation Proc. 41, 1488 (1982).
- (35) Cronin, M.J.; Rogol, A.D.; MacLeod, R.M.; Keefer, D.A.; Login, I.S.; Borges, J.L.C.; Thorner, M.O.:
Biological activity of a growth hormone-releasing factor secreted by a human tumor.
Am. J. Physiol. 244, E 346-353 (1983).
- (36) Cronin, M.J.; Rogol, A.D.; Dabney, L.G.; Thorner, M.O.:
Selective growth hormone and cyclic AMP stimulating activity is present in a human pancreatic islet cell tumor.
J. Clin. Endo. Met. 55, 381-383 (1982).

- (37) Daughaday, W.H.; Hall, K.; Raben, M.S.; Salmon, W.D.; Van den Brande, J.L.; Van Wyk, J.J.:
Somatomedin: proposed designation for sulphation factor.
Nature 235, 107 (1972).
- (38) Deuben, R.R.; Meites, J.:
Stimulation of pituitary growth hormone release by a
hypothalamic extract in vitro. Endocrinology 74: 408-414
(1964).
- (39) D'Ercole, A.J.; Underwood, L.E.; Van Wyk, J.J.:
Serum somatomedin-C in hypopituitarism and in other disorders of growth.
J. Pediat. 90, 375-381 (1977).
- (40) Erhardt, F.W.:
Prinzip und Anwendungsbereiche des Radioimmunoassays im
klinischen Laboratorium.
Krankenhausarzt 50, 971-976 (1977).
- (41) Esch, F.S.; Böhlen, P.; Ling, N.C.; Brazeau, P.E.;
Wehrenberg, W.B.; Guillemin, R.:
Primary structures of three human pancreas peptides with
growth hormone-releasing activity.
J. Biol. Chem. 258, 1806-1812 (1983).
- (42) Esch, F.S.; Böhlen, P.; Ling, N.C.; Brazeau, P.E.;
Wehrenberg, W.B.; Thorner, M.O.; Cronin, M.J.; Guillemin, R.:
Characterization of a 40 residue peptide from a human
pancreatic tumor with growth hormone releasing activity.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 109, 152-158 (1982).

- (43) Evans, W.S.; Borges, J.L.C.; Kaiser, D.L.; Vance, M.L.; Sellers, R.P.; MacLeod, R.M.; Vale, W.; Rivier, J.; Thorner, M.O.:
Intranasal administration of human pancreatic tumor GH-releasing factor-40 stimulates GH release in normal men. J. Clin. Endo. Met. 57, 1081-1083 (1983).
- (44) Evans, W.S.; Borges, J.L.C.; Vance, M.L.; Kaiser, D.L.; Rogol, A.D.; Furlanetto, R.; Rivier, J.; Vale, W.; Thorner, M.O.:
Effects of human pancreatic growth hormone-releasing factor-40 on serum growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and somatomedin-C concentrations in normal women throughout the menstrual cycle.
J. Clin. Endo. Met. 59, 1006-1010 (1984).
- (45) Evans, H.M.; Long, J.A.:
The effect of the anterior lobe of the hypophysis administered intraperitoneally upon growth and the maturity and oestrus cycles of the rat. Anat. Rec. 21: 63-65 (1921).
- (46) Finkelstein, J.W.; Roffwarg, H.W.; Boyar, R.M.; Kream, J.; Hellman, L.:
Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone.
J. Clin. Endo. Met. 35, 665-670 (1972).
- (47) Finkelstein, J.W.; Kream, J.; Ludan, A.; Hellman, L.:
Sulfation factor (Somatomedin):
An explanation for continued growth in the absence of immunoassayable growth hormone in patients with hypothalamic tumors.
J. Clin. Endo. Met. 35, 13-17 (1972).

- (48) Frances, J.M.; Knorr, D.; Martinez, R.; Neuhäuser, G.:
Hypophysärer Zwergwuchs bei Lippen-Kiefer Spalte. *Helv. paediat. Acta* 21, 315-322 (1966).
- (49) Frasier, S.D.; Smith, F.G.:
Return of normal growth following removal of a cranio-pharyngeoma.
Am. J. Dis. Child. 116, 311-315 (1968).
- (50) Frohman, L.A.; Szabo, M.; Berelowitz, M.; Stachura, M.E.:
Partial purification and characterisation of a peptide with growth hormone-releasing activity from extrapituitary tumors in patients with acromegaly.
J. Clin. Invest. 65, 45-54 (1980).
- (51) Furlanetto, R.W.; Underwood, L.E.; Van Wyk, J.J.; D'Ercole A.J.:
Estimation of somatomedin - C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. *J. Clin. Invest.* 60, 648-657 (1977).
- (52) Furlanetto, R.W.:
The somatomedin C binding protein:
Evidence for a heterologous subunit structure.
J. Clin. Endo. Met. 51, 12-17 (1980).
- (53) Gelato, M.C.; Pescovitz, O.; Cassorla, F.; Loriaux, D.L.; Merriam, G.R.:
Effects of a growth hormone releasing factor in man.
J. Clin. Endo. Met. 57, 674-676 (1983).
- (54) Gelato, M.C.; Pescovitz, O.; Cassorla, F.; Loriaux, D.L.; Merriam, G.R.:
Dose response relationships for the effects of growth hormone-releasing factor - (1-44) - NH_2 in young adult men and women.
J. Clin. Endo. Met. 59, 197-201 (1984).

- (55) Gelato, M.C.; Rittmaster, R.S.; Pescovitz, O.H.;
Nicoletti, M.C.; Nixon, W.E.; D'Agata, R.; Loriaux, D.L.;
Merriam, G.R.:
Growth hormone response to continuous infusions of growth
hormone-releasing hormone.
J. Clin. Endo. Met. 61, 223-228 (1985).
- (56) Gelato, M.C.; D'Agata, R.; Pescovitz, O.; Loriaux, D.L.;
Merriam, G.:
Effect of continuous infusion of human growth hormone
releasing factor (GRF) on GH in men.
J. Endocrinol. Invest. 7: Suppl. 1, 3 (1984).
- (57) Gerlach, J.; Jensen, H.-P.; Koos, W.; Kraus, H.:
Pädiatrische Neurochirurgie, Craniopharyngeome.
(Thieme Stuttgart 1967).
- (58) Gil-Ad, I.; Topper, E.; Laron, Z.:
Oral clonidine as a growth hormone stimulation test.
Lancet ii: 278-280 (1979).
- (59) Girard, J.; Marelli, R.:
Post-Traumatic hypothalamo-pituitary insufficiency. J.
Pediat. 90, 241-242 (1977).
- (60) Glick, S.M.; Roth, J.; Yalow, R.S.; Berson, S.A.:
Immunoassay of human growth hormone in plasma.
Nature 199, 784-787 (1963).
- (61) Gluckman, P.D.; Holdaway, I.M.:
Prolactin and somatomedin studies in the syndrome of
growth hormone-independent growth.
Clin. Endocrinol. 5, 545-549 (1976).
- (62) Gnehm, H.E.; Bernasconi, S.; Zachmann, M.:
Posttraumatic anterior pituitary insufficiency in
childhood. Helv. paediat. Acta 34, 529-535 (1979).

- (63) Grossman, A.; Wass, J.A.H.; Sueiras-Diaz, J.; Savage, M.O.; Lytras, N.; Coy, D.H.:
Growth-hormone-releasing factor in growth hormone deficiency: Demonstration of a hypothalamic defect in growth hormone release.
Lancet ii: 137-138 (1983).
- (64) Grossman, A.; Lytras, N.; Savage, M.O.; Wass, J.A.H.; Coy, D.H.; Rees, L.H.; Jones, A.E.; Besser, G.M.:
Growth hormone releasing factor: comparison of two analogues and demonstration of hypothalamic defect in growth hormone release after radiotherapy.
Brit. Med. J. 288, 1785-1787 (1984).
- (65) Grossman, A.; Savage, M.O.; Lytras, N.; Preece, M.A.; Sueiras-Diaz, J.; Coy, D.H.; Rees, L.H.; Besser, G.M.:
Responses to analogues of growth hormone-releasing hormone in normal subjects, and in growth-hormone deficient children and young adults.
Clin. Endocrinol. 21, 321-330 (1984).
- (66) Grossman, A.; Savage, M.O.; Blacklay, A.; Ross, R.M.; Plowman, P.N.; Preece, M.A.; Coy, D.H.; Besser, G.M.:
The use of growth hormone-releasing hormone in the diagnosis and treatment of short stature.
Hormone Res. 22, 52-57 (1985).
- (67) Gubler, U.; Monahan, J.J.; Lomedico, P.T.; Bhatt, R.S.; Collier, K.J.; Hoffman, B.J.; Böhlen, P.; Esch, F.; Ling, N.; Zeytin, F.; Brazeau, P.; Poonian, M.S.; Gage, L.P.:
Cloning and sequence analysis of cDNA for the precursor of human growth hormone-releasing factor, somatocrinin.
Proc. Natl. Acad. Sci USA 80, 4311-4314 (1983).

- (68) Guillemin, R.; Brazeau, P.; Böhlen, P.; Esch, F.; Ling, N.; Wehrenberg, W.B.:
Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly.
Science 218, 585-587 (1982).
- (69) Heber, D.; Swerdloff, R.:
Down-regulation of pituitary gonadotropin secretion in postmenopausal females by continuous gonadotropin releasing hormone administration.
J. Clin. Endo. Met. 52, 171-172 (1981).
- (70) Heidemann, P.H.; Stubbe, P.; Eger, Th.:
Stimulation von Wachstumshormon durch Wachstumshormon-Releasing Hormone (GRF) bei Normalpersonen und Patienten mit Wachstumshormon-Mangel. Mschr. Kinderheilkunde 133, 600 (Abstract 241) (1985).
- (71) Hizuka, N.; Takano, K.; Shizume, K.; Hirose, N.; Ling, N.C.:
Plasma growth hormone responses to repetitive administration of growth hormone releasing factor in patients with pituitary dwarfism.
Endocrinol. Japon. 31, 697-704 (1984).
- (72) Hoffman, A.R.; Crowley, J.W.R.:
Induction of puberty in man by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone.
New. Engl. J. Med. 307., 1237-1241 (1982).
- (73) Holmes, L.B.; Frantz, A.G.; Rabkin, M.T.; Soeldner, J.S.; Crawford, J.D.:
Normal growth with subnormal growth-hormone levels.
New Engl. J. Med. 279, 559-566 (1968).

- (74) Illig, R.:
Growth hormone antibodies in patients treated with different preparations of human growth hormone (hGH).
J. Clin. Endo. Met. 31, 679-688 (1970).
- (75) Isaksson, O.G.P.; Jansson, J.-O.; Gouse, I.A.M.:
Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly.
Science 216, 1237-1239 (1982).
- (76) Jambart, S.; Turpin, G.; de Gennes, J.L.:
Panhypopituitarism secondary to head trauma: evidence for a hypothalamic origin of the deficit. Acta endocr. (Kbh) 23, 264-270 (1980).
- (77) Jansson, J.-O.; Carlsson, L.; Isaksson, O.G.P.:
Growth hormone (GH)-releasing factor (GRF) pretreatment enhances the GRF-induced GH secretion in rats with the pituitary autotransplanted to the kidney capsule.
Endocrinology 116, 95-98 (1985).
- (78) Jenkins, J.S.; Gilbert, C.J.; Ang, V.:
Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngeomas. J. Clin. Endo. Met. 43, 394-399 (1976).
- (79) Josefsberg, Z.; Kauli, R.; Keret, R.; Brown, M.; Bialik, O.; Greenberg, D.; Laron, Z.:
Tests for hGH secretion in childhood:
Comparison of response of growth hormone to insulin hypoglycemia and to arginine in children with constitutional short stature in different pubertal stages. In: Butenandt, O.; Laron, Z.: Evaluation of growth hormone secretion. Pediat. adolesc. Endocr. 12, 66-74 (Karger, Basel 1983).

- (80) Kaplan, S.L.:
Hypopituitarism. In: Li (ed) Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence, 106-126 (Gardner Saunders, Philadelphia, 1975).
- (81) Kenny, F.M.; Hurzeta, N.F.; Mintz, D.; Drash, A.; Garces, L.Y.; Susen, A.; Askari, H.A.:
Iatrogenic hypopituitarism in craniopharyngeoma: Unexplained catch-up growth in three children.
J. Pediat. 72, 766-775 (1968).
- (82) Kenny, F.M.; Guyda, H.J.; Wright, J.C.; Friesen, H.G.:
Prolactin and somatomedin in hypopituitary patients with "catch-up" growth following operations for craniopharyngeoma.
J. Clin. Endo. Met. 36, 378-380 (1973).
- (83) Klachko, D.M.; Winer, N.; Burns, T.W.; White, J.E.:
Traumatic hypopituitarism occurring before puberty: survival 35 years untreated. J. Clin. Endo. Met. 28, 1768-1772 (1968).
- (84) König, R.; Schönberger, W.; Grimm, W.; Neumann, P.; Schuind, A.:
Wachstumshormonstimulation mit dem Wachstumshormon-Releasing-Faktor GRF (1-40) bei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, idiopathischem Wachstumshormonmangel und Craniopharyngeom.
Mschr. Kinderheilkunde 133, 600 (Abstract 242) (1985).
- (85) Köster, K.:
Wachstum und Wachstumshormonmangel bei Kindern mit angeborenen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Inaugural-Dissertation, München (1982).

- (86) Korsgaard, O.; Lindholm J.; Rasmussen, P.:
Endocrine funktion in patients with suprasellar and hypothalamic tumours. *Acta endocr. (Kbh.)* 83, 1-8 (1976).
- (87) Lance, V.A.; Murphy, W.A.; Sueiras-Diaz, J.; Coy, D.H.:
Super-active analogs of growth hormone-releasing factor (1-29)-amide.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 119, 265-272 (1984).
- (88) Laron, Z.; Taube, E.; Kaplan, I.:
Pituitary growth hormone insufficiency associated with cleft lip and palate. *Helv. paediat. Acta* 24, 576-581 (1969).
- (89) Laron, Z.; Topper, E.; Gil-Ad, I.:
Oral clonidine - a simple, safe and effective test for growth hormone secretion. In: Butenandt, O.; Laron, Z.: *Evaluation of growth hormone secretion. Pediat. adolesc. Endocr.* 12, 103-115 (Karger, Basel 1983).
- (90) Laron, Z.; Keret, R.; Bauman, B.; Pertzalan, A.; Ben-Zeev, Z.; Olsen, D.B.; Comaru-Schally, A.M.; Schally, A.V.:
Differential Diagnosis between hypothalamic and pituitary hGH deficiency with the aid of synthetic GH-RH 1-44.
Clin. Endocrinol. 21, 9-12 (1984).
- (91) Li, C.; Papkoff, H.:
Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science* 124: 1293-1294 (1956).
- (92) Losa, M.; Stalla, G.K.; Müller, O.A.; von Werder, K.:
Human pancreatic growth hormone-releasing factor (hpGRF): Dose-Response of GRF- and GH-levels.
Klin. Wschr. 61, 1249-1253 (1983).

- (93) Losa, M.; Stalla, G.K.; Müller, O.A.; Bock, L.; von Werder, K.:
GH- and GRF-levels after bolus injection and infusion of hpGRF in normal subjects and patients with acromegaly.
Acta endocr. (Kbh) 105: Suppl. 264, 40 (1984).
- (94) Martin, J.B.:
Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion.
In: Butenandt, O.; Laron, L. (eds): Evaluation of growth hormone secretion. *Pediat. adoles. Endocr.* 12, 1-26, (Karger, Basel, 1983).
- (95) Masuda, A.; Shibasaki, T.; Nakahara, M.; Imaki, T.; Kiyosawa, Y.; Jibiki, K.; Demura, H.; Shizume, K.; Ling, N.:
The effect of glucose on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man.
J. Clin. Endo. Met. 60, 523-526 (1985).
- (96) Matson, D.D.:
Craniopharyngeoma, *Clin. Neurosurg.* 10, 116-129 (1962).
- (97) Mayo, K.E.; Vale, W.; Rivier, J.; Rosenfeld, M.G.; Evans, R.M.:
Expression-cloning and sequence of a cDNA encoding human growth hormone-releasing factor.
Nature 306, 86-88 (1983).
- (98) Merimee, T.J.; Ostrow, P.; Aisner, S.C.:
Clinical and pathological studies in a growth hormone-deficient dwarf.
John Hopkins Med. J. 136, 150-158 (1975).
- (99) Minuto, F.; Barreca, A.; Del Monte, P.; Mauri, R.; Morabito, F.; Giordano, G.:
Effect of GRF administration on GH-somatomedin axis in GH-dependant dwarfism.
J. Endocrinol. Invest. 7: Suppl. 1,4 (1984).

- (100) Müller, O.A.; Losa, M.; Oeckler, R.; von Werder, K.:
CRF - and GRF-stimulation tests in patients with hypothalamic disorders.
Acta endocr. (Kbh) 105: Suppl. 264, 41 (1984).
- (101) Noonan, J.A.:
Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease.
Am. J. Dis. Child. 116, 373-380 (1968).
- (102) Okada, Y.; Takahashi, T.; Kumahara, Y.:
A screening test to detect hGH-antibodies in pituitary dwarfs treated with hGH preparation by the radioimmunoassay with double antibody technique.
Endocrinol. Japon. 24, 589-593 (1977).
- (103) Parker, M.L.; Mariz, I.K.; Daughaday, W.H.:
Resistance to human growth hormone in pituitary dwarfism: Clinical and immunological studies.
J. Clin. Endo. Met. 24, 997-1004 (1964).
- (104) Paxson, C.L.; Brown, D.R.:
Post-Traumatic anterior hypopituitarism. Pediatrics 57, 893-896 (1976).
- (105) Pertzelan, A.; Keret, R.; Bauman, B.; Ben-Zeev, Z.; Olsen, D.B.; Szoke, B.; Comaru-Schally, A.M.; Schally, A.V.; Laron, Z.:
Plasma growth hormone response to synthetic GH-RH₁₋₄₄ in 52 children and adults with growth hormone deficiency of various etiologies.
Hormone Res. 22, 24-31 (1985).
- (106) Phillips, L.S.; Vassilopoulou-Sellin, R.:
Somatomedins (First of Two Parts). New Engl. J. Med. 302, 371-380 (1980).

- (107) Phillips, L.S.; Vassilopoulou-Sellin, R.:
Somatomedins (Second of two parts). New Engl. J. Med. 302,
438-446 (1980).
- (108) Pintor, C.; Corda, R.; Puggioni, R.; Locatelli, V.; Cella,
S.G.; Müller, E.E.:
Prolactin-lowering effect of growth-hormone-releasing
factor in children with growth-hormone-deficiency.
Lancet ii: 1088-1089 (1983).
- (109) Pintor, C.; Fanni, V.; Loche, S.; Locatelli, V.; Cella,
S.G.; Villa, F.; Minuto, F.; Corda, R.; Müller, E.E.:
Synthetic hpGRF 1-40 stimulates growth hormone and inhi-
bits prolactin secretion in normal children and children
with isolated growth hormone deficiency.
Peptides 4, 929-933 (1983).
- (110) Rabin, D.; McNeil, L.:
Pituitary and gonadal desensitization after continuous
luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal
females.
J. Clin. Endo. Met. 51, 873-876 (1980).
- (111) Raiti, S.; Davis, W.T.; Blizzard, R.M.:
A comparison of the effects of insulin hypoglycemia and
arginine infusion on release of human growth hormone.
Lancet ii: 1182-1183 (1967).
- (112) Ranke, M.B.; Gruhler, M.; Blum, W.F.P.; Brüggmann, G;
Attanasio, A.; Bierich, J.R.:
Die Wertigkeit des GRF (1-29)-Tests für die Diagnostik des
Wachstumshormonmangels.
Mschr. Kinderheilkunde 133, 599 (Abstract 240) 1985.
- (113) Rechler, M.M.; Nissley, S.P.:
Somatomedin and related growth factors. Nature 270, 665-
666 (1977).

- (114) Reichlin, S.:
Growth and the hypothalamus. *Endocrinology* 67: 760-773
(1960).
- (115) Reitano, J.F.; Caminos-Torres, R.; Snyder, P.J.:
Serum LH and FSH response to the repetitive administration
of gonadotropin-releasing hormone in patients with idiopa-
thic hypogonadotropic hypogonadism.
J. Clin. Endo. Met. 41, 1035-1042 (1975).
- (116) Rimoin, D.L.; Schechter, J.E.:
Histological and ultrastructural studies in isolated
growth hormone deficiency.
J. Clin. Endo, Met. 37, 725-735 (1973).
- (117) Rivier, J.; Spiess, J.; Thorner, M.; Vale, W.:
Characterization of a growth hormone-releasing factor from
a human pancreatic islet tumour. *Nature* 300, 276-278
(1982).
- (118) Rodbard, D.:
Interpretation of endocrine-provocative tests:
Statistical considerations. In: Butenandt, O.; Laron, Z.:
Evaluation of growth hormone secretion.
Pediat. adolesc. Endocr. 12, 181-193 (Karger, Basel 1983).
- (119) Rogol, A.D.; Blizzard, R.M.; Johannsson, A.J.; Furlanetto, R.W.; Evans, W.S.; Rivier, J.; Vale, W.W.; Thorner, M.O.:
Growth hormone release in response to human pancreatic
tumor growth hormone-releasing hormone-40 in children with
short stature.
J. Clin. Endo. Met. 59, 580-586 (1984).
- (120) Roitman, A.; Laron, Z.:
Hypothalamo-pituitary hormone insufficiency associated
with cleft lip and palate. *Archs. Dis. Childh.* 53, 952-955
(1978).

- (121) Rona, R.J.; Tanner, J.M.:
Etiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales.
Archs. Dis. Childh. 52, 197-208 (1977).
- (122) Root, A.W.; Rosenfield, R.L.; Bongiovanni, A.M.; Eberlein, W.R.:
The plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycemia in children with retardation of growth.
Pediatrics 39, 844-852 (1967).
- (123) Rosenfeld, R.G.; Kemp, S.F.; Hintz, R.L.:
Constancy of somatomedin response to growth hormone treatment of hypopituitary dwarfism, and lack of correlation with growth rate.
J. Clin. Endo. Met. 53, 611-617 (1981).
- (124) Rosenfield, R.K.; Furlanetto, R.; Bock, D.:
Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes.
J. Pediat. 103, 723-728 (1983).
- (125) Rosenthal, S.M.; Schriock, E.A.; Kaplan, S.L.; Guillemin, R.; Grumbach, M.M.:
Synthetic human growth hormone-releasing factor (hpGRF₁₋₄₄ - NH₂) stimulates growth hormone secretion in normal men.
J. Clin. Endo. Met. 57, 677-679 (1983).
- (126) Roth, J.; Glick, S.M.; Yalow, R.S.; Berson, S.A.:
Antibodies to human growth hormone (hGH) in human subjects treated with hGH.
J. Clin. Invest. 43, 1056-1065 (1964).

- (127) Roth, J.C.; Kelch, R.P.; Kaplan, S.L.; Grumbach, M.M.:
FSH and LH response to luteinizing hormone-releasing
factor in prepubertal and pubertal children, adult men and
patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic
hypogonadism.
J. Clin. Endo. Met. 35, 926-930 (1972).
- (128) Rudman, D.; Davis, T.G.; Priest, J.H.; Patterson, J.H.;
Kutner, M.H.; Heymsfield, S.B.; Bethel, R.A.:
Prevalence of growth hormone deficiency in children with
cleft lip or palate. J. Pediat. 93, 378-382 (1978).
- (129) Saenger, P.; Levine, L.S.; Wiedemann, E.; Schwartz, E.;
New, M.I.:
Growth with absent growth hormone by radioimmunoassay.
J. Pediat 85, 137-138 (1974).
- (130) Salmon, W.D.; Daughaday W.H.:
A hormonally controlled serum factor which stimulates
sulfate incorporation by cartilage in vitro. J. Lab. Clin.
Med. 49, 825-836 (1957).
- (131) Sassolas, G.; Chayvialle, J.A.; Partensky, C.; Berger, G.;
Trouillas, J.; Berger, F.; Claustrat, B.; Cohen, R.;
Girod, C.; Guillemin, R.:
Acromégalie, expression clinique de la production de
facteurs de libération de l'hormone de croissance (G.R.F.)
par une tumeur pancréatique.
Ann. Endocrinol. (Paris) 44, 347-354 (1983).
- (132) Sassolas, G.; Chatelain, P.; Cohen, R.; Boissel, J.P.;
Laporte, S.; Galleyrand, J.; Claustrat, B.; Elmcharfi, A.;
Chayvialle, J.-A.; Cohen, H.; Ferry, S.; Underwood, L.:
Effects of human pancreatic tumor growth hormone-releasing
hormone (hpGRH 1-44-NH₂) on immunoreactive and bioactive
plasma growth hormone in normal young men.
J. Clin. Endo. Met. 59, 705-709 (1984).

- (133) Sassolas, G.; Rousset, H.; Cohen, R.; Chatelain, P.; Claustrat, B.; Laporte, S.; Laferrère, B.; El Charfi, A.; Ferry, S.:
La somatocrinine provoque la libération de somathormone dans un cas de déficit en somathormone d'origine hypothalamique chez l'enfant.
C.R. Acad. Sc. Paris 296, 527-530 (1983).
- (134) Schally, A.V.; Baba, Y.; Nair, R.M.G.; Benett, C.D.:
The amino acid sequence of a peptide with growth hormone-releasing activity isolated from porcine hypothalamus.
J. Biol. Chem. 246, 6647-6650 (1971).
- (135) Schechter, J.; Kovacs, K.; Rimoin, D.:
Isolated growth hormone deficiency:
Immunocytochemistry.
J. Clin. Endo. Met. 59, 798-800 (1984).
- (136) Schriock, E.A.; Lustig, R.H.; Rosenthal, S.M.; Kaplan, S.L.; Grumbach, M.M.:
Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone (GRH) on Plasma GH in relation to magnitude and duration of GH deficiency in 26 children and adults with isolated GH deficiency or multiple pituitary hormone deficiencies: Evidence for hypothalamic GRH deficiency.
J. Clin. Endo. Met. 58, 1043-1049 (1984).
- (137) Shalet, S.M.:
Disorders of the endocrine system due to radiation and cytotoxic chemotherapy.
Clin. Endocrinol. 18, 637-659 (1983).
- (138) Shibasaki, T.; Shizume, K.; Nakahara, M.; Masuda, A.; Jibiki, K.; Demura, H.; Wakabayashi, I.; Ling, N.:
Age-related changes in plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in man.
J. Clin. Endo. Met. 59, 212-214 (1984).

- (139) Soyka, L.F.; Ziskind, A.; Crawford, J.D.:
Treatment of short stature in children and adolescents
with human pituitary GH (Raben).
Experience with 35 cases.
New Engl. J. Med. 271, 754-764 (1964).
- (140) Spiess, J.; Rivier, J.; Thorner, M.; Vale, W.:
Sequence analysis of a growth hormone releasing factor
from a human pancreatic islet tumor.
Biochemistry 21, 6037-6040 (1982).
- (141) Takano, K.; Hizuka, N.; Shizume, K.; Honda, N.; Ling,
N.C.:
Plasma growth hormone (GH) responses to single and repeti-
tive subcutaneous administration of GH releasing factor
(hpGRF-44) in normal and GH deficient children.
Acta endocr. (Kbh) 108, 11-19 (1985).
- (142) Takano, K.; Hizuka, N.; Shizume, K.; Ling, N.C.:
Plasma GH response to hpGRF-44 in normal children of short
stature and patients with GH deficiency.
Endocrinol. Japon. 31, 41-48 (1984).
- (143) Takano, K.; Hizuka, N.; Shizume, K.; Asakawa, K.;
Miyakawa, M.; Hirose, N.; Shibasaki, T.; Ling, N.C.:
Plasma growth hormone (GH) response to GH-releasing factor
in normal children with short stature and patients with
pituitary dwarfism.
J. Clin. Endo. Met. 58, 236-241 (1984).
- (144) Takano, K.; Hizuka, N.; Shizume, K.; Hirose, N.; Ling,
N.C.:
Plasma growth hormone secretion during constant growth
hormone-releasing factor infusion.
Endocrinol. Japon. 31, 681-685 (1984).

- (145) Tannenbaum, G.S.; Ling, N.:
The interrelationship of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion.
Endocrinology 115, 1952-1957 (1984).
- (146) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Takaishi, M.:
Standards from birth to maturity height, weight, height velocity, and weight velocity: British children. Archs. Dis. Childh. 41, 613-635 (1966).
- (147) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.:
A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. J. Clin. Endo. Met. 41, 788-790 (1975).
- (148) Thomsett, M.J.; Conte, F.A.; Kaplan, S.L.; Grumbach, M.M.:
Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngeoma: Review of effect of treatment in 42 patients. J. Pediat. 97, 728-735 (1980).
- (149) Thorner, M.O.; Perryman, R.L.; Cronin, M.J.; Rogol, A.D.; Draznin, M.; Johanson, A.; Vale, W.; Horvath, E.; Kovacs, K.:
Somatotroph hyperplasia: Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor.
J. Clin. Invest. 70, 965-977 (1982).
- (150) Thorner, M.O.; Spiess, J.; Vance, M.L.; Rogol, A.D.; Kaiser, D.L.; Webster, J.D.; Vale, W.; Rivier, J.; Borges, J.L.; Bloom, S.R.; Cronin, M.J.; Evans, W.S.; MacLeod, R.M.:
Human pancreatic growth-hormone-releasing factor selectively stimulates growth-hormone secretion in man.
Lancet ii, 24-28 (1983).

- (151) Vale, W.; Vaughan, J.; Yamamoto, G.; Spiess, J.; Rivier, J.:
Effects of synthetic human pancreatic (tumor) GH releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexamethasone on GH secretion in vitro.
Endocrinology 112, 1553-1555 (1983).
- (152) Vance, M.L.; Borges, J.L.C.; Kaiser, D.L.; Evans, W.S.; Furlanetto, R.; Thominet, J.L.; Frohmann, L.A.; Rogol, A.D.; MacLeod, R.M.; Bloom, S.; Rivier, J.; Vale, W.; Thorner, M.O.:
Human pancreatic tumor growth hormone-releasing factor: Dose-response relationships in normal man.
J. Clin. Endo Met. 58, 838-844 (1984).
- (153) Vance, M.L.; Kaiser, D.L.; Evans, W.S.; Thorner, M.O.; Furlanetto, R.; Rivier, J.; Vale, W.; Perisutti, G.; Frohman, L.A.:
Evidence for a limited growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH)-releasable quantity of GH:
Effects of 6-hour infusions of GHRH on GH secretion in normal man.
J. Clin. Endo. Met. 60, 370-375 (1985).
- (154) Van Vliet, G.; Bosson, D.; Robyn, C.; Craen, M.; Malvaux, P.; Vanderschueren-Lodeweyckx, M.; Wolter, R.:
Effect of growth hormone-releasing factor on plasma growth hormone, prolactin and somatomedin C in hypopituitary and short normal children.
Hormone Res. 22, 32-45 (1985).
- (155) Webb, C.B.; Vance, M.L.; Thorner, M.O.; Perisutti, G.; Thominet, J.; Rivier, J.; Vale, W.; Frohmann, L.A.:
Plasma growth hormone responses to constant infusions of human pancreatic growth hormone releasing factor.
J. Clin. Invest. 74, 96-103 (1984).

- (156) Wehrenberg, W.B.; Ling, N.; Brazeau, P.; Esch, F.; Böhlen, P.; Baird, A.; Ying, S.; Guillemin, R.:
Somatocrinin, growth hormone releasing factor, stimulates secretion of growth hormone in anesthetized rats.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 109, 382-387 (1982).
- (157) Wehrenberg, W.B.; Ling, N.:
In vivo biological potency of rat and human growth hormone-releasing factor and fragments of human growth hormone-releasing factor.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 115, 525-530 (1983).
- (158) von Werder, K.; Müller, O.A.; Buchner, A.; Hartl, R.; Losa, M.; Stalla, G.K.:
Human pancreatic growth hormone releasing factor (hpGRF): Biological activity in normal controls and patients with acromegaly.
Acta endocr. (Kbh) 103: Suppl. 256, 71 (1983).
- (159) Widmer, U.; Zapf, Z.; Froesch, E.R.:
Somatomedins and hGH activity. In: Butenandt, O.; Laron, Z. (eds): Evaluation of Growth hormone secretion. Pediat. adolesc. Endocr. 12, 133-146, (Karger, Basel, 1983).
- (160) Wood, S.M.; Ch'ng, J.L.C.; Adams, E.F.; Webster, J.D.; Joplin, G.F.; Mashiter, K.; Bloom, S.R.:
Abnormalities of growth hormone release in response to human pancreatic growth hormone releasing factor (GRF (1-44)) in acromegaly and hypopituitarism.
Br. Med. J. 286, 1687-1691 (1983).
- (161) Würffelein, L.:
Numerische Zellveränderungen des Hypophysenvorderlappens bei Geburtstrauma. Inaugural-Dissertation, München (1980).

- (162) Yoshimoto, Y.; Moridera, K.; Imura, H.:
Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by
administration of luteinizing hormone-releasing hormone in
patients with hypogonadotropic hypogonadism.
New. Eng. J. Med. 292, 242-245 (1975).
- (163) Zadik, Z.; Chalew, S.A.; McCarter, R.J.; Meistas, M.;
Kowarski, A.A.:
The influence of age on the 24-hour integrated concentra-
tion of growth hormone in normal individuals.
J. Clin. Endo. Met. 60, 513-516 (1985).
- (164) Ziskind, A.:
Response to human pituitary GH of 20 children with various
types of dwarfism.
Am. J. Dis. Child. 102, 507-510 (1961).
- (165) Zuppinger, K.A.; Sutter, M.; Zurbrugg, R.P.; Joss, E.E.;
Oetliker, O.:
Cleft lip and choroideal coloboma associated with multiple
hypothalamo - pituitary dysfunctions. J. Clin. Endo. Met.
33, 934-939 (1971).

Zum Abschluß meiner Dissertation möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. O. Butenandt recht herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die stets sehr freundliche Beratung und Betreuung bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Frau Angelika Rüdiger, MTA im Endokrinologischen Labor im Dr. von Haunerschen Kinderspital, die mich mit der Technik des Radioimmunassays vertraut machte.

Lebenslauf

Name: Martin Emlinger

Geburtsdatum: 02.03.1961

Geburtsort: Hengersberg

Eltern: Vater: Alfred Emlinger,
Ingenieur
Mutter: Thea Emlinger,
geb. Sadlo, Hausfrau

Wohnung: Sedlmayrstraße 6,
8000 München 19

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung: Grundschule: 1967 - 1971
Gymnasium: 1971 - 1980
Rupprecht-Gymnasium
München
Abitur: 1980

Studium: 1980 - 1987 Ludwig-Maximilians-
Universität München

Studienabschluß: 1987 mit dem III. Abschnitt der
ärztlichen Prüfung

